

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Erenumab (Aimovig®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit
mindestens 4 Migränetagen pro Monat*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	75
4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – RCT	76
4.3.1.3.2 Migränetage/Monat – RCT	80
4.3.1.3.3 HIT-6 – RCT	86

4.3.1.3.4	SF-36 – RCT	91
4.3.1.3.5	Behandlungsabbruch – RCT	97
4.3.1.3.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	100
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT.....	124
4.3.1.3.7.1	HIT-6 – RCT	130
4.3.1.3.7.2	SF-36 – RCT.....	133
4.3.1.3.7.3	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	135
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	137
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	138
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	138
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	138
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	138
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	139
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	139
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	141
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	141
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	141
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	142
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	142
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	143
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	143
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	144
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	144
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	145
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	145
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	146
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	146
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	147
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	147
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	147
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	147
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	148
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	156
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	156
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	156
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	157
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	157
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	157
4.6	Referenzliste.....	158

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	161
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	165
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	168
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	169
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	177
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	191

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz	13
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	14
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität.....	16
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesundheitsbezogene Lebensqualität	17
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen	18
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen	19
Tabelle 4-7: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte	20
Tabelle 4-8: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz	24
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	26
Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	35
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-18: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-19: Protokollabweichungen, die nicht mit COVID-19 in Verbindung stehen, nach Abweichungskategorie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-20: Protokollabweichungen, die mit COVID-19 in Verbindung stehen, nach Abweichungskategorie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation (Erkrankungshistorie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-24: Vorherige Migräne-Prophylaxe und Abbruchgründe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Gesamtmortalität (Todesfälle)“	78
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Migränetage/Monat“	80
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Migränetage/Monat“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-31: Dokumentationstreue für den Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetage/Monat – Veränderung seit Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate Monat 1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate Monat 4-6“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „HIT-6“	86
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HIT-6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-37: Rücklaufquote für den Endpunkt „HIT-6“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6 – Veränderung seit Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6 – 5-Punkte-Responderrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6 – 6,3-Punkte-Responderrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „SF-36“	91
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-43: Rücklaufquote für den Endpunkt „SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36 – Veränderung ab Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36 – 5-Punkte-Responderrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36 – 9,4/9,6-Punkte-Responderrate (PCS/MCS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36 – 11,2/12,5-Punkte-Responderrate (PCS/MCS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Behandlungsabbruch“	97
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behandlungsabbruch“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Behandlungsabbruch aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	100
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Gesamtraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT sowie Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz von Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE nach SOC und PT sowie Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt SUE, die zum Behandlungsabbruch führten nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-60: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	125
Tabelle 4-61: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die HER-MES-Studie.....	126
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen	129
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt HIT-6 – Veränderung gegenüber Baseline nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt HIT-6 – 5-Punkte-Responderrate nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt HIT-6 – 6,3-Punkte-Responderrate nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 PCS – 5-Punkte-Responderrate nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 PCS – 11,2-Punkte-Responderrate nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach PT und nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	139
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	139
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	140
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	140
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	140
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	142
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	143
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	143
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	144
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	146
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität.....	150
Tabelle 4-82: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesundheitsbezogene Lebensqualität	151
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen	152
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen	153
Tabelle 4-85: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte	154
Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	156
Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HER-MES.....	178
Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HER-MES	192

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 2: Zeitverlauf für den Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot).....	83
Abbildung 3: Zeitverlauf für den Endpunkt „HIT-6“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)	88
Abbildung 4: Zeitverlauf für den Endpunkt „SF-36 – PCS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot).....	93
Abbildung 5: Zeitverlauf für den Endpunkt „SF-36 – MCS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot).....	94

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AST	Aspartat-Aminotransferase
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
BMJ	British Medical Journal
bzw.	beziehungsweise
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID	Corona Virus Disease
CSR	Clinical Study Report
C-SSRS	Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trial Register
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EU-Kommission	Europäische Kommission
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

Abkürzung	Bedeutung
HER-MES	Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic and Chronic Migraine
HIT-6	Headache Impact Test
IBS-DR	Die Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal important difference
MIDAS	Migraine Disability Assessment
min	Minuten
ml	Milliliter
MMD	Migränetage/Monat (Monthly Migraine Days)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	nicht berechenbar
N/A	not available
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz (risk difference)
RR	Relatives Risiko
RS	Randomisiert
s.c.	subkutan (subcutaneus)

Abkürzung	Bedeutung
SAF	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SF-36	Short Form 36 v2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
URL	Uniform Resource Locator
VerfO	Verfahrensordnung
VIP	Vasoactive intestinal peptide
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Erenumab (Aimovig®) in der Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet.

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Gegenstand des Dossiers ist nur diejenige Teilpopulation der Migränepatienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommt. Für diese Zielpopulation (Subpopulation a, siehe Tabelle 4-1) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder **Topiramat** oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A bestimmt, unter Berücksichtigung der Zulassung und Vorthherapie (1).

Tabelle 4-1: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vorhandene Evidenz
Subpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vorthherapie	RCT mit Topiramat als zVT (HER-MES)
Die detaillierte Darstellung der Patientenpopulationen inklusive der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Modul 3A.		

Datenquellen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die Zielpopulation auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten zu *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Grundlage ist die Evidenz der Studie HER-MES (CAMG334ADE01; EudraCT-Nr: 2018-000943-15). Aufgrund dieser neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse hat Novartis einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung von Erenumab in der Subpopulation a gestellt, der vom G-BA positiv beschieden wurde (2).

Zusätzlich wurden eine bibliografische Literaturrecherche, eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken und eine Suche auf der Internetseite des G-BA vorgenommen.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ausgewählt:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen Subpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen	Pädiatrische Patienten, Patienten mit anderer Erkrankung als Migräne bzw. Patienten, die gemäß Zulassung nicht für die prophylaktische Behandlung mit Erenumab in Frage kommen
Intervention	Erenumab mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität</i> und <i>Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank	andere Dokumententypen (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, letters to the editor)

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Items wurden, soweit möglich, dem Studienbericht und dem Studienprotokoll entnommen und sind in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Erenumab (Aimovig®) in der Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen, gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Der medizinische Zusatznutzen der Subpopulation a wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramat anhand der HER-MES-Studie bewertet. Die Studie ist aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Das Verzerrungspotenzial ist studienspezifisch und auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität somit hoch. Damit liefern die im Dossier dargestellten Ergebnisse der HER-MES-Studie eine hohe Aussagekraft und sind für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Erenumab im hier relevanten Anwendungsgebiet (Subpopulation a) geeignet.

Zu Baseline lag das Alter der Studienteilnehmer im Mittel bei 41 Jahren, beim ersten Auftreten der Migränesymptome waren sie durchschnittlich 19 Jahre alt. Im Durchschnitt gaben die Patienten zu Baseline an, 10 Migränetage pro Monat zu haben. Die meisten Patienten waren bis zur Studie behandlungsnaiv hinsichtlich prophylaktischer Behandlung (59,4 %).

Die doppelblinde Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über 24 Wochen.

Ergebnisse zur Mortalität

In der HER-MES-Studie traten keine Todesfälle auf.

Ergebnisse zur Morbidität

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Erenumab und Topiramat zeigen sich in folgendem Endpunkt:

- Migränetage/Monat

Die Auswertung der Veränderung der Migränetage/Monat zeigt eine statistisch signifikant höhere Reduktion der monatlichen Migränetage unter Erenumab im Vergleich zu Topiramat – sowohl bereits nach einem Monat doppelblinder Behandlung als auch über die letzten drei Monate zu Studienende. Die Patienten litten nach einem Monat Erenumab-Prophylaxe durchschnittlich unter 4 Migränetagen/Monat weniger als zu Baseline. In den letzten drei Studienmonaten betrug die Reduktion im Schnitt sogar fast sechs Migränetage/Monat. Im Vergleich zu Topiramat reduzierte sich die durchschnittliche Anzahl der Migränetage/Monat unter Erenumab um rund 1,6 (Monat 1) bzw. 1,8 (Monat 4-6) zusätzliche Tage.

Auch hinsichtlich der 50 %-Responderrate ist Erenumab Topiramat sowohl an Monat 1 als auch an Monat 4-6 statistisch signifikant überlegen ($p < 0,001$): Die Analyse zeigt, dass bereits im ersten Monat der Studie unter Erenumab 1,7 mal so viele Patienten wie unter Topiramat ihre Migränetage/Monat um mindestens die Hälfte reduzieren konnten.

Dieser positive Effekt setzt sich in den letzten drei Monaten vor Studienende (Monat 4-6) fort.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

HER-MES		Erenumab vs. Topiramate	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Migränetage/Monat	Veränderung ab Baseline (Monat 1)	MW-Differenz = -1,57 [-2,19; -0,94]	<0,001
	Veränderung ab Baseline (Monat 4-6)	MW-Differenz = -1,84 [-2,43; -1,25]	<0,001
	50 %-Responderrate (Monat 1)	RR = 1,71 [1,36; 2,14]	<0,001
	50 %-Responderrate (Monat 4-6)	RR = 1,78 [1,50; 2,11]	<0,001
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; Quelle: Abschnitt 4.3.1.3.2			

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Erenumab und Topiramate zeigen sich in den folgenden Endpunkten:

- HIT-6

Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigt sich eine statistisch signifikant höhere Reduktion des HIT-6-Scores unter Erenumab im Vergleich zu Topiramate.

Auch hinsichtlich der 5-Punkte-Responderrate ist Erenumab Topiramate statistisch signifikant überlegen: Im Erenumab-Arm erreichten 72 % aller Patienten eine Reduktion um 5 Punkte, im Topiramate-Arm hingegen 54 %.

Die ergänzend dargestellte 6,3-Punkte-Schwelle bestätigt die Überlegenheit von Erenumab. Auch mit diesem Responsekriterium ist der Anteil an Patienten mit Response unter Erenumab statistisch signifikant höher als unter Topiramate.

- SF-36

Sowohl im PCS als auch im MCS des SF-36 zeigt sich am Ende der doppelblinden Behandlungsphase eine statistisch signifikant höhere Zunahme des jeweiligen Summenscores unter Erenumab im Vergleich zu Topiramate.

Auch hinsichtlich der 5-Punkte-Responderrate ist Erenumab Topiramate statistisch signifikant überlegen: Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 5 Punkte ist unter Erenumab 1,3-mal (PCS) bzw. 1,5-mal (MCS) so groß wie unter Topiramate.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesundheitsbezogene Lebensqualität

HER-MES		Erenumab vs. Topiramat	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
HIT-6	Veränderung ab Baseline	MW-Differenz = -3,16 [-4,26; -2,06]	<0,001
	5-Punkte-Responderrate	RR = 1,34 [1,20; 1,50]	<0,001
	6,3-Punkte-Responderrate ^a	RR = 1,41 [1,24; 1,61]	<0,001
SF-36, PCS	Veränderung ab Baseline	MW-Differenz = 1,86 [0,96; 2,75]	<0,001
	5-Punkte-Responderrate	RR = 1,28 [1,08; 1,51]	0,004
	9,4-Punkte-Responderrate ^a	RR = 1,21 [0,92; 1,58]	0,166
	11,2-Punkte-Responderrate ^a	RR = 1,12 [0,81; 1,55]	0,492
SF-36, MCS	Veränderung ab Baseline	MW-Differenz = 2,19 [1,04; 3,33]	<0,001
	5-Punkte-Responderrate	RR = 1,51 [1,14; 2,00]	0,004
	9,6-Punkte-Responderrate ^a	RR = 1,45 [0,94; 2,24]	0,093
	12,5-Punkte-Responderrate ^a	RR = 1,71 [0,95; 3,05]	0,072

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; HIT-6: Headache Impact Test; SF-36: Short Form 36 v2; PCS: Physical Component Summary; MCS: Mental Component Summary; RR: Relatives Risiko.
a: Diese Operationalisierungen wurden aus formalen Gründen ergänzend dargestellt (3).
Quelle: Abschnitte 4.3.1.3.3 und 4.3.1.3.4

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Statistisch signifikante Ergebnisse zeigen sich in den folgenden Endpunkten:

- Behandlungsabbruch

Der Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Behandlung abbrachen, ist unter der Behandlung mit Topiramat mehr als 3-mal so hoch wie unter der Behandlung mit Erenumab. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Auch hinsichtlich der Behandlungsabbrüche aufgrund jeglicher Ursache ist Erenumab Topiramat statistisch signifikant überlegen. Knapp 3-mal so viele Patienten im Topiramat-Arm wie im Erenumab-Arm sind davon betroffen.

- UE

Unter Erenumab traten statistisch signifikant weniger UE jeglichen Schweregrads und weniger schwere UE auf als unter Topiramat.

Die Auswertungen der Inzidenzen jeglicher SUE und der UE von besonderem Interesse ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen

HER-MES		Erenumab vs. Topiramat	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Behandlungsabbruch	aufgrund von UE	RR = 0,27 [0,20; 0,37]	<0,001
	aufgrund jeglicher Ursache	RR = 0,34 [0,26; 0,45]	<0,001
UE	gesamt	RR = 0,94 [0,89; 0,98]	0,006
	schwere UE	RR = 0,55 [0,33; 0,92]	0,024
	SUE	RR = 0,53 [0,25; 1,12]	0,095
	UE von besonderem Interesse	RR = 0,75 [0,32; 1,76]	0,508
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.			
Quelle: Abschnitte 4.3.1.3.5 und Error! Reference source not found.			

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Vorbehandlungsstatus und Studienzentrum. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

Endpunkt / Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen		
HIT-6				
Alter		< medianes Alter	≥ medianes Alter	
Veränderung ab Baseline	0,002	=	+	
5-Punkte-Responderrate	0,010	=	+	
6,3-Punkte-Responderrate	0,003	=	+	
SF-36				
Alter		< medianes Alter	≥ medianes Alter	
5-Punkte-Responderrate (PCS)	0,008	=	+	
Geschlecht		männlich	weiblich	
11,2-Punkte-Responderrate (PCS)	0,013	=	=	
UE				
Krankheitsschwere bei Baseline		4-7 MMD	8-14 MMD	≥ 15 MMD
Inzidenz nicht schwere UE	0,018	+	=	=
Geschlecht		männlich	weiblich	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,048	+	=	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – nicht schwer	0,037	+	=	
HIT-6: Headache Impact Test; SF-36: Short Form 36 v2; PCS: Physical Component Summary; UE: Unerwünschtes Ereignis; MMD: Migränetage/Monat (Monthly Migraine Days)				
Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war.				
+ Erenumab signifikant überlegen (p < 0,05).				
= Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p ≥ 0,05).				
– Erenumab signifikant unterlegen (p < 0,05).				
Quelle: Anhang zu Modul 4A				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der HER-MES-Studie zeigen einen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramate in der Subpopulation a.

Tabelle 4-7: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

Endpunkt	Zusatznutzen Erenumab vs. Topiramat
Mortalität	
• Todesfälle gesamt ^a	=
Morbidität	
• Migränetage/Monat – Veränderung ab Baseline (Monat 1)	+
• Migränetage/Monat – Veränderung ab Baseline (Monat 4-6)	+
• Migräntage/Monat – 50 %-Responderrate (Monat 1)	+
• Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate (Monat 4-6)	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• HIT-6 – Veränderung ab Baseline	+
• HIT-6 – 5-Punkte-Responderrate	+
• HIT-6 – 6,3-Punkte-Responderrate ^b	+
• SF-36, PCS – Veränderung ab Baseline	+
• SF-36, PCS – 5-Punkte-Responderrate	+
• SF-36, PCS – 9,4-Punkte-Responderrate ^b	=
• SF-36, PCS – 11,2-Punkte-Responderrate ^b	=
• SF-36, MCS – Veränderung ab Baseline	+
• SF-36, MCS – 5-Punkte-Responderrate	+
• SF-36, MCS – 9,6-Punkte-Responderrate ^b	=
• SF-36, MCS – 12,5-Punkte-Responderrate ^b	=
Nebenwirkungen	
• Behandlungsabbruch aufgrund von UE	+
• Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache	+
• UE gesamt	+
• schwere UE	+
• SUE	=
• UE von besonderem Interesse	=
HIT-6: Headache Impact Test; SF-36: Short Form 36 v2; PCS: Physical Component Summary; MCS: Mental Component Summary; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.	
a: Es sind keine Todesfälle aufgetreten.	
b: Diese Operationalisierungen wurden aus formalen Gründen ergänzend dargestellt.	
+ Statistisch signifikanter Vorteil von Erenumab.	
= Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.	

- Hinsichtlich der Mortalität zeigt sich kein Unterschied zwischen Erenumab und Topiramat; in der HER-MES-Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.
- Erenumab ist Topiramat hinsichtlich der Reduktion der Migränetage/Monat statistisch signifikant überlegen (Morbidität).
- In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich sowohl im HIT-6 als auch in beiden Summenscores des SF-36 eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramat.
- Sowohl hinsichtlich der Behandlungsabbrüche als auch generell im Auftreten von Nebenwirkungen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Erenumab zwischen den beiden untersuchten Therapien zu beobachten.
- Die Subgruppenanalysen ergaben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Vorbehandlungsstatus und Studienzentrum.

Die Aussagekraft der randomisierten kontrollierten Studie HER-MES, die der Bewertung zugrunde liegt, ist sehr hoch; die Ergebnisse sind für eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Die Bewertung umfasst Patienten mit Migräne, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen und entweder noch behandlungsnaiv sind oder auf bis zu drei Vortherapien (Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und/oder Clostridium botulinum Toxin Typ A) nicht ausreichend angesprochen haben (Subpopulation a). Die Studienpopulation ist vom Anwendungsgebiet von Erenumab umfasst und entspricht der Subpopulation a. Ebenso lassen sich die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Für die Endpunkte HIT-6 und SF-36 wurden Analysen mit den validierten und präspezifizierten Schwellen dargestellt. Hier zeigen sich jeweils signifikante Unterschiede zu Gunsten von Erenumab. Ergänzend wurden die Schwellen, die sich aus dem IQWiG-Methodenpapier ableiten lassen, dargestellt (3). Die Responderanalysen zu PCS und MCS des SF-36 zeigen mit den zusätzlichen höheren Schwellen keine signifikante Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramat. Das stellt jedoch den Zusatznutzen aus den validierten und präspezifizierten Schwellen nicht in Frage.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Ziffer 2 der Verfahrensordnung des G-BA vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Diese „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie die „für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ zeigt sich in der Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramat insbesondere in den statistisch signifikant höheren Anteilen an Patienten mit

relevanter Reduktion der Migränetage/Monat und verbesserter Lebensqualität. Die „bedeutsame Vermeidung“ von Nebenwirkungen zeigt sich in den statistisch signifikant niedrigeren Patientenanteilen mit UE insgesamt und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE.

Auf Basis der beobachteten statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich daher ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen*** von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Subpopulation a im relevanten Anwendungsgebiet.

Der Zusatznutzen im hier relevanten Anwendungsgebiet ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert anzusehen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zielsetzung

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Erenumab (Aimovig®) im folgenden Anwendungsgebiet dargestellt: Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (4).

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Population

Das für die Fragestellung relevante Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet erwachsene Patienten, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen. Die vom G-BA für die Subpopulation a definierte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Tabelle 4-8 dargestellt:

Tabelle 4-8: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vorhandene Evidenz
Subpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	RCT mit Topiramat als zVT (HER-MES)
Die detaillierte Darstellung der Patientenpopulationen inklusive der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Modul 3A.		

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt im vorliegenden Dossier für Subpopulation a im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramat auf der Grundlage der neu verfügbaren Evidenz der HER-MES-Studie.

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung ist im vorliegenden Dossier der CGRP-Rezeptor-Antagonist Erenumab. Laut Fachinformation wird Erenumab in der Dosierung von 70 mg alle vier Wochen subkutan injiziert, wobei manche Patienten von einer Dosis von 140 mg alle vier Wochen profitieren können (4). In Abschnitt 5.1 der Fachinformation wird diese Patientengruppe weiter konkretisiert.

Vergleichstherapie

Zur Beantwortung der Fragestellung wird aufgrund der vorhandenen Evidenz **Topiramat** unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Erenumab in der Subpopulation a herangezogen. Topiramat zählt zu den vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien (1).

Endpunkte

Laut G-BA zählen zu den patientenrelevanten Endpunkten *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Bezogen auf die Indikation Migräne-Prophylaxe können dabei die folgenden Endpunkte berücksichtigt werden:

- *Mortalität*
 - Todesfälle gesamt
- *Morbidität*
 - Migränetage/Monat bzw. Migräneattacken/Monat

- o Tage mit migränespezifischer Akutmedikation
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
 - o HIT-6 (krankheitsspezifische Lebensqualität)
 - o SF-36 v2 (allgemeine Lebensqualität)
- *Nebenwirkungen*
 - o Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - o Schwerwiegende UE (SUE)
 - o Schwere UE
 - o UE, die zum Studien-/Behandlungsabbruch führten
 - o UE von besonderem Interesse
 - o Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache

Im vorliegenden Dossier soll der Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zVT anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den oben genannten Endpunktkategorien gezeigt werden. Die Endpunkte, welche dabei in der HER-MES-Studie erhoben wurden, sind in Abschnitt 4.2.5.2 im Detail beschrieben.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer

und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen Subpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen	Pädiatrische Patienten, Patienten mit anderer Erkrankung als Migräne bzw. Patienten, die gemäß Zulassung nicht für die prophylaktische Behandlung mit Erenumab in Frage kommen
Intervention	Erenumab mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und Vortherapie	andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank	andere Dokumententypen (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, letters to the editor)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um relevante Studien für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946, EMBASE ab 1974, Cochrane Central Register of Clinical Trials ab 1991 bis einschließlich Dezember 2020), wobei hier auf Treffer, die vor dem Jahr 2018 publiziert wurden, verzichtet

wurde. Dieser Zeitraum wurde bereits in der bibliografischen Recherche für das Erenumab-Dossier mit der Vorgangsnummer 2018-11-01-D-407 abgedeckt und ergab keine Treffer, die für die jetzige Subpopulation a relevant sind. Die Suche für die vorliegende Nutzenbewertung deckt den Zeitraum ab 2018 ab und erfolgte am 03. Februar 2021.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

In folgenden öffentlichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde nach klinischen Studien mit Erenumab analog zur bibliografischen Recherche gesucht:

- clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu),
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

In folgenden Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche):

- Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittelinformationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>)

Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Vorgabe zu Abschnitt 4.2.3.3 nicht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA (Dokumente zur frühen Nutzenbewertung) wurde nach Informationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Erenumab im relevanten Anwendungsgebiet durchsucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie endpunktübergreifend und endpunktspezifisch beschrieben. Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. Falls die Einstufung als ‚hoch‘ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als ‚hoch‘ bewertet; etwaige Abweichungen hiervon wurden begründet. Ansonsten wurden endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt, wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als ‚hoch‘ bewertet, führte dies nicht zum Ausschluss der Daten zu diesem Endpunkt. Die Bewertung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die hier relevante Analysepopulation der Studie HER-MES wurden folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt, soweit diese Informationen verfügbar waren:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Gewicht
- Größe
- Body Mass Index (BMI)
- Grund für Studienteilnahme (z. B. Überweisung durch den Arzt)
- Migränetage pro Monat
- Kopfschmerztage pro Monat
- Akutmedikation gegen Kopfschmerzen
- Vorangegangenes Therapieversagen
- Vorliegen einer Depression anhand des Beck Depression Inventory (BDI-II)

Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (3). Im Speziellen sind *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen* patientenrelevante Zielgrößen. Der Aufwand, den die Behandlung oder die Erkrankung an sich für den Patienten mit sich bringt, oder die Patientenzufriedenheit können ergänzend berücksichtigt werden.

Tabelle 4-10: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkte	Auswertung ^a	
Mortalität		
Gesamtmortalität	Inzidenz der Todesfälle	
Morbidität		
Migränetage/Monat	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und dem ersten Monat in der Anzahl der Migränetage/Monat	
	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und den letzten 3 Monaten in der Anzahl der Migränetage/Monat	
	50 %-Responderrate Monat 1 (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % über den ersten Monat gegenüber Baseline)	
	50 %-Responderrate Monat 4-6 (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % über die letzten 3 Monate gegenüber Baseline)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Headache Impact Test (HIT-6)	HIT-6 Score	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Studienende
		Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte im HIT-6 Score am Studienende gegenüber Baseline)
		Ergänzend ^b : Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 6,3 Punkte im HIT-6 Score am Studienende gegenüber Baseline)
Short Form 36 v2 (SF-36)	Physical Component Summary (PCS)	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Studienende
		Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte am Studienende gegenüber Baseline)
		Ergänzend ^b : Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 9,4 bzw. 11,2 Punkte am Studienende gegenüber Baseline)
	Mental Component Summary (MCS)	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Studienende
		Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte am Studienende gegenüber Baseline)
		Ergänzend ^b : Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 9,6 bzw. 12,5 Punkte am Studienende gegenüber Baseline)

Endpunkte	Auswertung ^a
Nebenwirkungen	
Behandlungsabbruch	Inzidenzen der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE
	Inzidenzen der Behandlungsabbrüche aufgrund jeglicher Ursache
UE	Inzidenzen der UE / SUE / schweren UE / UE von besonderem Interesse
a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3 b: Ergänzend wurden für die Endpunkte „HIT-6“ und „SF-36“ zusätzlich zu den etablierten Schwellenwerten die von IQWiG geforderten 15 %-Schwellen (d. h. 15 % der Skalenspannweite) analysiert. Diese Schwelle beträgt 7 Punkte für den Gesamtscore des HIT-6. Beim SF-36 wurden pro Summenscore zwei weitere Schwellen analysiert: Diese stellen die vom IQWiG geforderte 15 %-Schwelle dar, wenn man die üblicherweise auftretende Skalenspannweite (PCS: 9,4; MCS: 9,6 Punkte) bzw. die maximal mögliche Skalenspannweite zu Grunde legt (PCS: 11,2; MCS: 12,5 Punkte) (3).	

Alle im Dossier betrachteten Endpunkte sind etablierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet. Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung definierten patientenrelevanten Endpunkt (5). Im Dossier werden die absolute und relative Häufigkeit der Todesfälle pro Studienarm dargestellt.

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten unter anderem die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Verkürzung der Krankheitsdauer (5).

Die Bewertung der Morbidität erfolgte in der vorliegenden Studie auf Basis des elektronischen Migränetagebuchs.

Migränetage/Monat

Ein Migränetag ist als ein Kalendertag definiert, an dem der Patient unter Migränekopfschmerzen leidet, unabhängig davon, ob die Schmerzen an diesem Tag beginnen, weiter andauern oder erneut auftreten. Dabei ist Migränekopfschmerz wie folgt definiert: Migräne mit oder ohne Aura von mindestens 30 Minuten Dauer, die mindestens eines der beiden folgenden Kriterien erfüllt:

1. Mindestens zwei der folgenden Kopfschmerzcharakteristika:

- einseitig
- pochend
- mittelschwer bis schwer
- verstärkt durch Anstrengung/körperliche Aktivität

2. Mindestens eines der folgenden Begleitsymptome:

- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Photo- und Phonophobie

Bei Einnahme einer migränespezifischen Akutmedikation während einer Aura oder zur Behandlung der Kopfschmerzen wird dieser Tag als Migränetag gezählt – unabhängig von Dauer und Art der Schmerzen oder begleitenden Symptomen.

Weiterhin werden im elektronischen Migränetagebuch die folgenden Informationen zur Beschreibung eines Migränetages erhoben:

- Datum und Uhrzeit, wann die Kopfschmerzen begannen
- Datum und Uhrzeit, wann die Kopfschmerzen aufhörten
- Stärkste Schmerzintensität pro Attacke
- Schmerzcharakteristika (z. B. einseitig, pochend, verstärkt sich bei Anstrengung oder körperlicher Aktivität)
- Symptome (z. B. Aura, Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Phonophobie)
- Anwendung von Kopfschmerz-Akutmedikation (Name des Schmerzmittels, Datum und Dosis, Anzahl der Einnahmen pro Datum, Anzahl der eingenommenen Einheiten)

Als Migränetag/Monat werden die Migränetage, die zwischen zwei Dosen Studienmedikation auftreten, gezählt und auf 28 Tage umgerechnet.

Die Anzahl der monatlichen Migränetage drückt die Krankheitslast der Patienten aus, da diese die Zeit abbilden, in der die Migränesymptome auftreten und die Patienten stark beeinträchtigt sind. Gemäß Studienprotokoll ist ein Migränetag nur dann als solcher klassifiziert, wenn der betroffene Patient mindestens eine mittelschwere Schmerzintensität aufweist oder aber migränespezifische Akutmedikation zur Verhinderung des mittelschweren bis schweren Kopfschmerzes einnimmt und die bereits aufgelistete Begleitsymptomatik aufweist (6, 7). Insofern ist die Migränehäufigkeit als schwerwiegend einzustufen.

Die Migränetage/Monat sind ein vom G-BA als patientenrelevant anerkannter Endpunkt (8, 9). Weiterhin wird in der deutschen S1-Leitlinie zur Migränetherapie als Nachweis der Wirksamkeit eines Migräne-Prophylaktikums (Beta-Blocker) eine Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$ (50 %-Responderrate) vorausgesetzt (10). Eine 50 %-Responderrate wird zudem von der IHS (International Headache Society) als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien empfohlen (7). Somit ist eine 50 %ige Response als patientenrelevant zu betrachten.

Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt Migränetage/Monat pro Studienarm wie folgt dargestellt:

- Absoluter Unterschied zwischen Baseline und dem ersten Monat in der Anzahl der Migränetage/Monat

- Absoluter Unterschied zwischen Baseline und den letzten drei Monaten in der Anzahl der Migränetage/Monat
- 50 %-Responderrate Monat 1 (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % über den ersten Monat gegenüber Baseline)
- 50 %-Responderrate Monat 4-6 (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % über die letzten 3 Monate gegenüber Baseline).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um eine in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant definierte Nutzenkategorie (5). Sie wird in Form von Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität bewerten.

Headache Impact Test (HIT-6)

Der HIT-6 ist von den Patienten selbst auszufüllen (11). Er wurde an einer repräsentativen Stichprobe von 2.049 erwachsenen Patienten mit episodischer (42 %) und chronischer Migräne (6 %) sowie Kopfschmerzen, die nicht die Kriterien einer Migräne erfüllen (52 %), validiert. Die Studie ergab eine hohe interne Konsistenz und sehr gute Test-Retest-Reliabilität. Die Ergebnisse des HIT-6 korrelierten signifikant mit den Ergebnissen des Migraine Disability Assessment (MIDAS) sowie mit der Kopfschmerzintensität und der Anzahl der Kopfschmerztage/Monat. Die unterschiedlichen Patientengruppen zeigten signifikant unterschiedliche HIT-6-Ergebnisse und belegen somit eine hohe diskriminante Validität des Fragebogens (12). Zusätzlich bestätigte eine weitere Studie an 1.384 erwachsenen Patienten mit chronischer Migräne die Reliabilität und Validität sowie eine starke Korrelation zwischen dem HIT-6 und dem validierten migränespezifischen Lebensqualitätsfragebogen MSQ (13). Der HIT-6 ist ein patientenrelevanter und vom G-BA anerkannter Endpunkt (8, 9).

Der Fragebogen enthält sechs Fragen, die ursprünglich entwickelt wurden, um die mit Migränekopfschmerz verbundene Beeinträchtigung der Patienten im vergangenen Monat zu beschreiben und klinische Veränderungen über kurze Zeiträume zu erfassen:

1. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark?
2. Wie oft werden Sie durch Kopfschmerzen in Ihren normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt, z. B. in der Hausarbeit, im Beruf, in der Schule/im Studium, oder bei Kontakten und Unternehmungen mit anderen Menschen?
3. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten?
4. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen zu müde zum Arbeiten oder für Ihre täglichen Aktivitäten?
5. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt?
6. Wie oft haben Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit oder die täglichen Aktivitäten zu konzentrieren?

Pro Frage können die Antworten „nie“, „selten“, „manchmal“, „sehr oft“ und „immer“ vergeben werden. Je nach Antwort werden die Fragen mit sechs, acht, zehn, elf oder 13 Punkten gewichtet. Die Addition der Wertungen ergibt den HIT-6 Score, der zwischen 36 und 78 liegen kann. Der vergebene Score zwischen 36 und 78 korreliert mit der Anzahl der durch den Schmerz stark beeinträchtigten Tage (14). Dieser Gesamtscore wird in vier Kategorien unterteilt: wenig oder keine Beeinträchtigung (≤ 49 Punkte), mäßige Beeinträchtigung (50-55 Punkte), wesentliche Beeinträchtigung (56-59 Punkte) und sehr starke Beeinträchtigung (60-78 Punkte) aufgrund der Kopfschmerzen.

Im Dossier wird der Unterschied des HIT-6 Scores zwischen Baseline und Woche 24 dargestellt. Zusätzlich wird im Sinne einer patientenrelevanten Responderanalyse der Anteil der Patienten, die sich jeweils um mindestens fünf Punkte verbessern, ermittelt. Das Responderkriterium von 5 Punkten wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Migräne als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (9). Zusätzlich wurde gemäß den Vorgaben des aktuellen IQWiG-Methodenpapiers ergänzend eine Verbesserung um mindestens 6,3 Punkte als weiteres Responderkriterium ausgewertet. Dies entspricht der vom IQWiG vorgeschlagenen Schwelle von 15 % der Skalenspannweite (3) ($42 \times 15\% = 6,3$). Da es sich beim HIT-6 Score um die Summe aus ganzen Zahlen handelt, müssen die Patienten tatsächlich sieben Punkte erreichen, um mit diesem Kriterium als Responder gezählt zu werden.

Die validierte, präspezifizierte und bereits vom G-BA anerkannte Responderschwelle von 5 Punkten wird herangezogen, um einen Zusatznutzen aus den Ergebnissen dieses Endpunkts abzuleiten. Ergänzend wird die Schwelle, die sich aus dem aktuell gültigen Methodenpapier des IQWiG ableiten lässt, der Vollständigkeit halber dargestellt.

Short Form Health Survey 36 Version 2 (SF-36 v2)

Der SF-36 ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien.

Mit 36 Fragen, die sich auf den Zeitraum der letzten Woche beziehen, werden 8 Dimensionen der Gesundheit abgebildet: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und mentale Gesundheit (15).

Es werden zwei Summenscores für die mentalen und körperlichen Komponenten berechnet: der „Physical Component Summary-“ (PCS-)Score und der „Mental Component Summary-“ (MCS-)Score. Die 8 Dimensionen des SF-36 fließen mit unterschiedlicher Gewichtung in den PCS- bzw. MCS-Score ein (15). Die Scores werden z-transformiert und können die folgenden Minimal- und Maximalwerte erreichen:

- PCS: Theoretische Skalenspannweite: 5,0 – 79,8 Punkte
- PCS: In der Praxis erreichbare Werte: 7,3 – 70,1 Punkte
- MCS: Theoretische Skalenspannweite: -3,3 – 80,1 Punkte
- MCS: In der Praxis erreichbare Werte: 5,8 – 69,9 Punkte

Eine Zunahme der Skalenwerte spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider.

Der SF-36 kann zusätzlich zu der Veränderung der Scores auch im Sinne einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden. Die für die vorliegende HER-MES Studie gewählte, a priori definierte Responder-Schwelle von ≥ 5 Punkten für beide Summenskalen wurde in einer Bewertung in einem anderen Indikationsgebiet als „eine Annäherung an eine geeignete MID“ vom G-BA genannt (16). Sie liegt höher als die im Manual empfohlene MID für individuelle Response (17) und ist somit als patientenrelevant zu betrachten. Zusätzlich wurden gemäß den Vorgaben des aktuellen IQWiG-Methodenpapiers (3) ergänzend pro Summenskala zwei weitere Responderkriterien ausgewertet. Ein Responderkriterium entspricht jeweils der 15 %-Schwelle unter der Annahme, dass die theoretisch mögliche Skalenspannweite komplett erreicht werden kann. Das zweite Kriterium wurde jeweils auf Basis der tatsächlich erreichbaren Werte berechnet und liegt folglich etwas unter der theoretischen 15 %-Schwelle:

- PCS: Theoretische 15 % MID: 11,2 Punkte
- PCS: In der Praxis erreichbare 15 % MID: 9,4 Punkte
- MCS: Theoretische 15 % MID: 12,5 Punkte
- MCS: In der Praxis erreichbare 15 % MID: 9,6 Punkte

Die validierte, präspezifizierte und bereits vom G-BA anerkannte Responderschwelle von 5 Punkten wird für beide Summenskalen herangezogen, um einen Zusatznutzen aus den Ergebnissen dieses Endpunkts abzuleiten. Ergänzend werden die Schwellen, die sich aus dem aktuell gültigen Methodenpapier des IQWiG ableiten lassen, der Vollständigkeit halber dargestellt.

Behandlungszufriedenheit

Die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Behandlung (d. h. mit der verabreichten Medikation) wurde in der HER-MES-Studie mit dem Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), einem standardisierten und validierten Fragebogen erfasst (18, 19). Mit dem TSQM werden anhand von 14 Fragen vier Dimensionen abgefragt: Effektivität, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit. Für jede Dimension ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer höheren Behandlungszufriedenheit.

Der TSQM erfasst u. a. die Effektivität einer Behandlung und deren Nebenwirkungen. Da die Behandlungszufriedenheit der Patienten bereits im Endpunkt „Behandlungsabbruch“ abgebildet ist, werden diese Ergebnisse (Unterschied des TSQM-Scores zwischen Baseline und Woche 24) ausschließlich ergänzend im Tabellenband dargestellt.

Nebenwirkungen

Die Erfassung und Bewertung der Verträglichkeit ist gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (beispielhaft in § 2 und § 5 AM-NutzenV) Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (5). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (3).

Behandlungsabbrüche

Der Anteil an Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE war das primäre Zielkriterium in der zugrundeliegenden Studie (HER-MES). Zusätzlich wurde der Anteil an Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache ausgewertet.

Unerwünschte Ereignisse

Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtraten von Patienten mit UE, SUE, schweren UE, UE von besonderem Interesse und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE (neu aufgetretene UE oder Verschlechterungen eines bereits bestehenden UE) berichtet. Pro Behandlungsarm werden die UE zusätzlich nach SOC, PT und Schweregradkategorie (<3 und ≥ 3) berichtet.

Falls ein Patient mehr als ein UE mit demselben PT berichtete, wurde nur das Ereignis mit dem schwersten Schweregrad berichtet. Falls ein Patient mehr als ein UE in derselben SOC berichtete, wurde der Patient nur einmal unter Verwendung der schwersten Schweregradausprägung in dieser SOC gezählt.

Als UE von besonderem Interesse waren die folgenden SMQ (nach MedDRA) für das Dossier definiert:

- SMQ - Ischaemic heart disease (narrow and broad) [Ischämische Herzkrankheit]
- SMQ - Ischaemic central nervous system vascular conditions (narrow) [Ischämische Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems]
- SMQ – Hypertension [Hypertonie]

Statistische Analyse

Die Ergebnisse der HER-MES-Studie werden durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte geeigneter statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet.

Binäre und kategoriale Endpunkte

Für die Analyse von binären und kategorialen Endpunkten werden die absoluten und relativen Häufigkeiten pro Behandlungsarm dargestellt. Die folgenden drei Effektschätzer wurden jeweils berechnet:

- Odds Ratio (OR)
 - OR, 95 %-KI und p-Wert wurden basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsarm als Faktor und stratifiziert nach Krankheitsschwere (4 – 7 vs. 8 – 14 vs. ≥ 15 Migränetage/Monat, entspricht den Stratifizierungsfaktoren) berechnet.
 - Falls in einem oder beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufgetreten waren, wurde kein OR berechnet.
- Relatives Risiko (RR)
 - Das RR wurde aus der Vierfeldertafel, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mittels Normalapproximation berechnet.
 - Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufgetreten waren, wurde kein RR berechnet. Falls in einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten waren, wurde zu jedem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen hinzugefügt, um ein RR berechnen zu können.
- Risikodifferenz (RD)
 - RD, 95 %-KI und p-Werte wurden aus der Vierfeldertafel berechnet.

Stetige Endpunkte

Für stetige Endpunkte werden der Wert des betrachteten Endpunkts zu Baseline und Studienende jeweils inkl. Standardabweichung und die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber Baseline inkl. Standardfehler für jeden Behandlungsarm angegeben. Zur Prüfung möglicher Unterschiede zwischen Erenumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die adjustierte Mittelwertdifferenz, das dazugehörige 95 %-KI und der p-Wert berechnet. Zur Berechnung wurde ein lineares gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) verwendet und auf die Einflussgrößen Behandlungsarm, Wert der betrachteten

Variablen zu Baseline und das Randomisierungsstratum adjustiert. Als Faktor der wiederholten Messung wurde die Visite aufgenommen. Die adjustierte Mittelwertdifferenz wurde im genutzten Modell durch den Effekt des Behandlungsarms berechnet mit der letzten post-baseline Visite als Referenzgruppe. Werte aller weiteren post-baseline Visiten vor der letzten Visite gingen durch den Interaktionseffekt zwischen Visite und Behandlungsarm ebenfalls in die Berechnung ein. Zur Zusammenfassung der Monate 4, 5 und 6 wurde eine Dummy-Visite als letzte post-baseline Visite gebildet.

Fehlende Werte

Bei Therapieabbruch oder anderen zwischenzeitlich aufgetretenen Ereignissen wurden Patienten weiter bei allen geplanten Visiten nachbeobachtet und gebeten, das elektronische Tagebuch weiter zu führen. Im Falle eines vorzeitigen Therapie- und Studienabbruchs wird für die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte in den Nutzenkategorien *Morbidität* und *Lebensqualität* der Effekt evaluiert unter der Annahme, dass der Therapieeffekt nicht anhält. Fehlende Werte in binären Endpunkten zum Therapieerfolg wurden deshalb als Non-Responder imputiert.

Fehlende Daten bei stetigen Endpunkten wurden nicht explizit ersetzt. Im verwendeten gemischten linearen Modell mit wiederholten Messungen wurden alle unter Therapie und nach Therapieabbruch erhobenen Werte mit einbezogen. Dies entspricht der Evaluation des Therapieeffekts unter der Annahme, dass Studienabbrecher (fehlende Werte) vergleichbar sind zu Therapieabbrechern, die bis zum Ende der Studie nachbeobachtet werden konnten. Das angewendete gemischte lineare Modell schätzt bei bedingt zufälligem Fehlen von Werten (missing at random) den mittleren Therapieeffekt unter dieser Annahme unverzerrt.

Für Analysen zu Nebenwirkungen wurden keine Ersetzungsstrategien angewendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurde, sind keine Meta-Analysen erforderlich.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Einschätzung der Robustheit des primären Endpunkts (Anzahl der Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE) der eingeschlossenen Studie (HER-MES) wurde zusätzlich als explorativer Endpunkt die Anzahl der Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache analysiert. Weitere Sensitivitätsanalysen waren nicht erforderlich.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte aus dem direkten Vergleich in den folgenden Subgruppen analysiert:

Präspezifizierte Subgruppen gemäß Studienbericht für das primäre Zielkriterium:

- Krankheitsschwere (4 – 7 vs. 8 – 14 vs. ≥ 15 Migränetage/Monat, entspricht den Stratifizierungsfaktoren)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Vorbehandlung (naiv vs. vorangegangenes Therapieversagen auf Propranolol/Metoprolol, Amitriptylin, Flunarizin).

Nachträglich definierte Subgruppen für alle Endpunkte:

- Alter (< medianes Alter vs. $\geq$ medianes Alter)
- Studienzentrum

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable erweitert. Bei einem p-Wert < 0,05 werden die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenanalyse im Detail in Abschnitt 4.3.1.3.7 dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe jeweils mindestens zehn Patienten umfasste; bei stetigen Variablen war dafür die Anzahl der tatsächlich auswertbaren Patienten ausschlaggebend, da keine Imputation fehlender Werte erfolgte. Außerdem erfolgten Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse nur, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten waren.

Für die Subgruppenanalysen binärer Variablen wurde ein logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlungsarm, Wert der Variablen zu Baseline, Randomisierungsstratum und Subgruppenvariable verwendet. Bei Modellen, die nicht konvergierten, wurden sukzessiv die Faktoren Wert zu Baseline und Randomisierungsstratum im Modell nicht weiter berücksichtigt. Die in das jeweilige Modell eingehenden Einflussgrößen werden in der Fußzeile der Ergebnistabellen angegeben. Für binäre Variablen werden Effektschätzer (OR/RR/RD) und das korrespondierende 95 %-KI sowie der dazugehörige p-Wert angegeben.

Für die Subgruppenanalysen stetiger Variablen wurde die Subgruppenvariable als Faktor hinzugefügt. Bei Modellen, die nicht konvergierten, wurde sukzessiv auf die Faktoren Wert zu Baseline und Randomisierungsstratum im Modell verzichtet. Die in das jeweilige Modell eingehenden Einflussgrößen werden in der Fußzeile der Ergebnistabellen angegeben. Für stetige Variablen werden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz und der Standardfehler berechnet und ebenfalls der p-Wert des Unterschieds zur Beschreibung der Signifikanz angegeben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CAMG334A 20101267	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	je nach Kohorte 43- 155 Tage	- Placebo - AMG334 Dosisescalation 1- 210 mg
CAMG334A 20101268	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	je nach Kohorte 113- 225 Tage	- Placebo - AMG334 ansteigende Mehr- fachdosierungen 21- 280 mg
CAMG334A 20120130	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	je nach Kohorte 92- 141 Tage	- Placebo - AMG334 21 mg - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg
CAMG334A 20120178	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	3 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 12 Wochen doppelblind + bis zu 256 Wochen open- label + 8 Wochen follow-up	- Placebo - AMG334 7 mg - AMG334 21 mg - AMG334 70 mg
CAMG334A 20120180	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	20 Tage Screening + 1 Tag Behandlung (Einzeldosis) + 113 Tage follow-up	- Placebo - AMG334 70 mg
CAMG334A 20140254	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	Bis zu 6 Wochen Screening + 12 Wochen doppelblind	- Placebo - AMG334 140 mg
CAMG334A 20140255	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	21 Tage Screening + 89 Tage doppelblind	- Placebo + Sumatriptan 2x6 mg - AMG334 140 mg + Sumatriptan 2x6 mg

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CAMG334A 20140477	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	21 Tage Screening + 98 Tage doppelblind	- AMG334 70 mg (Fertigspritze) - AMG334 70 mg (Autoinjektor) - AMG334 70 mg (Spritze)
CAMG334A 20120295	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	3 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 12 Wochen doppelblind + 12 Wochen Follow-Up	- Placebo - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg
CAMG334A 20120296 - STRIVE	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	3 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 52 Wochen doppelblind + 12 Wochen Follow-Up	- Placebo - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg
CAMG334A 20120297 - ARISE	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	3 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 12 Wochen doppelblind + 28 Wochen open-label + 8 Wochen Follow-Up	- Placebo - AMG334 70 mg
CAMG334A 20120309	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	3 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 24 Wochen doppelblind + 76 Wochen open-label + 12 Wochen follow-up	- Placebo - AMG334 28 mg - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg
CAMG334A 20150149	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	Einzeldosis mit 85 Tagen follow-up	- Placebo (1x1 ml- Fertigspritze) - AMG334 140 mg (1x1 ml-Fertigspritze 140 mg/ml) - AMG334 140 mg (1x2 ml-Spritze 70 mg/ml) - AMG334 140 mg (2x1 ml-Fertigspritze 70 mg/ml)
CAMG334A 2301 - LIBERTY	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 12 Wochen doppelblind + 156 Wochen open-label + 12 Wochen follow-up	- Placebo (Fertigspritze) - AMG334 70 mg (Fertigspritze)

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CAMG334A 2302	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 12 Wochen doppelblind + 12 Wochen Follow-Up	- Placebo - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg
CAMG334A CHU	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	3 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 12 Wochen doppelblind + 256 Wochen open-label + 12 Wochen follow-up	- AMG334 140 mg (Fertigspritze) - AMG334 140 mg (Autoinjektor/Pen)
CAMG334A DE01 – HER-MES	nein	ja	abgeschlossen	4-6 Wochen Screening und Baseline + 24 Wochen doppelblind + 4-8 Wochen Follow-Up	- Topiramate titriert bis zu 100 mg/Tag - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg
CAMG334 20160349	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	21 Tage Screening + 98 Tage doppelblind	- AMG334 140 mg (1x1 mL 140 mg/ml Fertigspritze) - AMG334 140 mg (2x1 mL 70 mg/ml Fertigspritze)
CAMG334 20160442	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	21 Tage Screening + 98 Tage doppelblind	- AMG334 140 mg (1x1 mL 140 mg/ml Autoinjektor/Pen) - AMG334 140 mg (2x1 mL 70 mg/ml Autoinjektor/Pen)
CAMG334A 2304	nein	ja	laufend	4 Wochen Baseline + 12 Wochen doppelblind + 20 Wochen Follow-Up	- Placebo - AMG334 70 mg
CAMG334A 2401	nein	ja	laufend	2 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 52 Wochen Open Label + 52 Wochen Extension	- AMG334 70 oder 140 mg - lokal zugel. orale Prophylaktika Extension: - AMG334 70 oder 140 mg
CAMG334A 2403R	nein	ja	laufend	2 Tage	- CGRP-Infusion (1.5 µg/min. über 20 min.) - Placebo
CAMG334A 2407R	nein	ja	laufend	7 - 21 Tage + 6 Monate open-label	- AMG 334 140 mg - Clostazol

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CAMG334A CN01	nein	ja	laufend	26 Tage Screening + 1 Tag Baseline + 99 Tage open-label	- AMG334 70 mg - AMG334 140 mg
CAMG334A IT03	nein	ja	laufend	2 Wochen Screening + 4 Wochen Run-in + 24 Wochen doppelblind	- Placebo - AMG334 140 mg
a: Diejenigen Phase-II- oder Phase-III-Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5.1 des Zulassungsdossiers enthalten sind, sind als Zulassungsstudie gekennzeichnet. b: AMGEN in Funktion des Lizenzgebers					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-11 bildet den Studienstatus zum 08. Februar 2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CAMG334A 20101267	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik-/dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A 20101268	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik-/dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A 20120130	Andere Population (gesunde Probanden)
CAMG334A 20120178	Andere Vergleichstherapie als die in Tabelle 4-9 genannten
CAMG334A 20120180	Andere Population (weibliche Patienten mit Hitzewallungen während der Menopause)
CAMG334A 20140254	Andere Population (Patienten mit stabiler Angina)
CAMG334A 20140255	Andere Population (gesunde Probanden)
CAMG334A 20140477	Andere Population (gesunde Probanden)
CAMG334A 20120295	Andere Vergleichstherapie als die in Tabelle 4-9 genannten
CAMG334A 20120296 - STRIVE	Andere Vergleichstherapie als die in Tabelle 4-9 genannten
CAMG334A 20120297 - ARISE	Andere Vergleichstherapie als die in Tabelle 4-9 genannten
CAMG334A 20120309	Andere Vergleichstherapie als die in Tabelle 4-9 genannten
CAMG334A 20150149	Andere Population (gesunde Probanden)
CAMG334A2302	Andere Vergleichstherapie als die in Tabelle 4-9 genannten
CAMG334ACHU	Andere Vergleichstherapie als die in Tabelle 4-9 genannten
CAMG334 20160349	Andere Population (gesunde Probanden)
CAMG334 20160442	Andere Population (gesunde Probanden)
CAMG334A2304	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CAMG334A2401	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CAMG334A2403R	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CAMG334A2407R	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CAMG334ACN01	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CAMG334AIT03	Laufende Studie ohne Ergebnisse

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

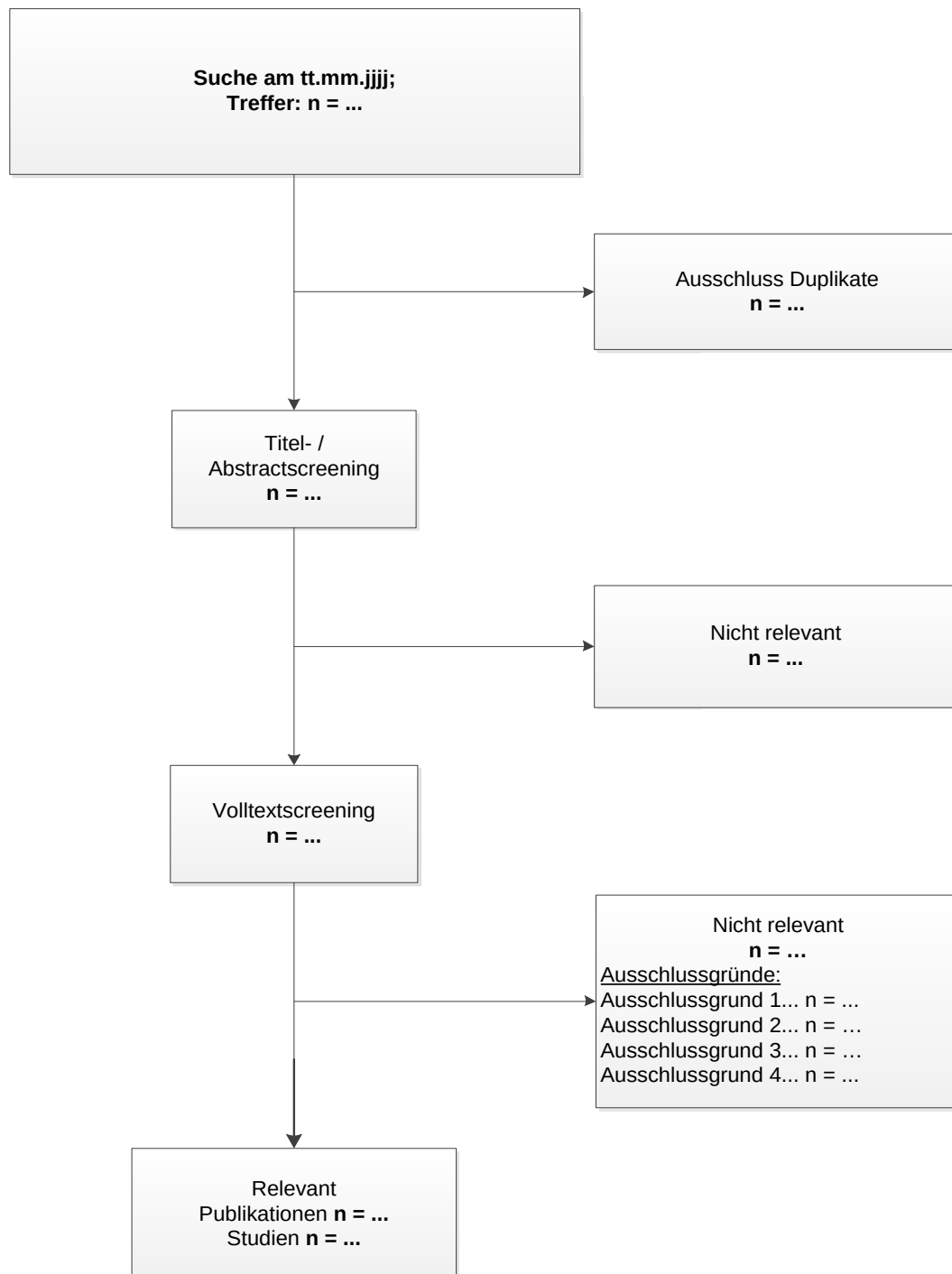
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.

Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



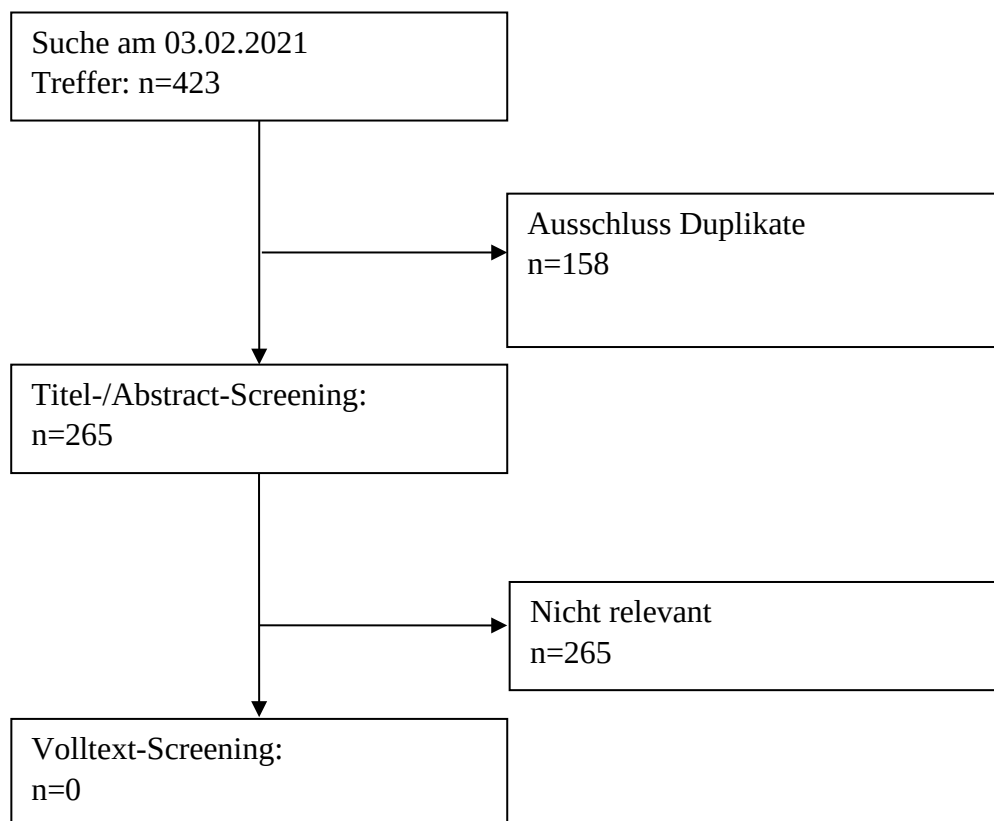


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HER-MES	NCT03828539 (20)	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 2018-000943-15 (21)			
	ICTRP: keine Ergebnisberichte			
	AMICE: keine Ergebnisberichte			
	Clinical Data (EMA): keine Ergebnisberichte			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-13 bildet den Studienstatus zum 03. Februar 2021 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmens, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-14 bildet den Recherchestand zum 15. Februar 2021 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 0 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
HER-MES	nein	ja	nein	ja (22)	ja (20, 21)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HER-MES	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel	Erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat	Erenumab (n = 389) Topiramat (n = 388)	Run-in (Screening und Baseline): 4-6 Wochen Doppelblinde Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 4-8 Wochen	Deutschland 2/2019 – 7/2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit Abbruch der Studienmedikation (Behandlungsabbruch) aufgrund von UE <u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte:</u> Migränetage/Monat - 50%- Responderrate (Monat 1, Monat 4-6) Migränetage/Monat – Veränderung ab Baseline HIT-6 – 5-Punkte-Responderraten HIT-6 – Veränderung von Baseline SF36 – 5-Punkte-Responderraten zu PCS und MCS SF36 – Veränderung ab Baseline im PCS und MCS UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Behandlungsabbruch führten Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache Veränderung der Behandlungszufriedenheit ab Baseline (TSQM)

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Erenumab	Topiramate
HER-MES	Erenumab 70 mg oder 140 mg ^a s.c. alle 4 Wochen + Placebo-Tabletten zweimal täglich	Topiramate 50 – 100 mg ^b oral zweimal täglich + Placebo-Injektion alle 4 Wochen
a: Die Erenumab-Dosis betrug 70 mg oder 140 mg während der gesamten Studie. Bei unzureichendem Ansprechen konnte die 70 mg-Dosis auf 140 mg gesteigert werden. Eine Dosisreduktion von 140 mg zu 70 mg war nicht erlaubt. b: Höchste verträgliche Dosis, die in der Titrationsphase erreicht wurde. D.h. in der doppelblinden Behandlungsphase betrug die niedrigste Dosis 50 mg (2 × 25 mg/Tag), die mittlere Dosis 75 mg (1 × 25 mg und 1 × 50 mg/Tag) und die höchste und empfohlene Dosis 100 mg (2 × 50 mg/Tag) Topiramate.		

Erenumab

Erenumab 70 mg und 140 mg in Fertigspritzen wurden wie folgt verabreicht:

- 1 × 70 mg in einer Fertigspritze, alle 4 Wochen
- 2 × 70 mg (140 mg) in Fertigspritzen, alle 4 Wochen

In der Studie wurden die Patienten über die gesamte Studie entweder mit 70 mg oder 140 mg Erenumab subkutan alle 4 Wochen behandelt. Bei Start der Studie bekamen 73,5 % der Patienten im Erenumab-Arm 70 mg und 26,5 % 140 mg. Bei unzureichendem Ansprechen konnte die 70 mg-Dosis auf 140 mg gesteigert werden, dies geschah bei 42,5 % der Patienten.

Im Durchschnitt erhielten die Patienten Erenumab über 21,8 Wochen.

Topiramate

Topiramate 25 mg und 50 mg in Blistern wurde wie folgt verabreicht:

Titrationsphase (6 Wochen)

Gemäß Fachinformation ist 100 mg pro Tag die empfohlene Dosis für Topiramate. Die Titration von Topiramate erfolgte gemäß Fachinformation (23). In der ersten Woche wurde Topiramate 25 mg abends angewendet. Nach der ersten Woche mit 25 mg wurde die Dosis wöchentlich um 25 mg erhöht, bis die höchste verträgliche Dosis erreicht war. Einzelne Patienten konnten eine Dosis länger als eine Woche beibehalten, wenn das für nötig erachtet wurde. Es wurde in der Studie angestrebt, dass die Patienten durch das Auftitrieren der Topiramate-Dosis die von der Fachinformation empfohlene Dosis von 100 mg erreichen. Nur wenn das aus Sicherheitsgründen als unmöglich eingeschätzt wurde, konnte der Patient die Erhaltungsphase mit einer niedrigeren Dosis beginnen, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

Der Patient begann daraufhin die Erhaltungsphase mit der höchsten verträglichen Dosis, die innerhalb der 6 Wochen Titration erreicht wurde, wobei die niedrigste Dosis 50 mg (2 × 25 mg pro Tag, wurde von 6,9 % der Patienten im Topiramate-Arm erreicht), die mittlere Dosis 75 mg

(1 × 25 mg und 1 × 50 mg pro Tag, wurde von 17,8 % der Patienten im Topiramat-Arm erreicht) und die höchste und empfohlene Dosis 100 mg (2 × 50 mg pro Tag, wurde von 75,3 % der Patienten im Topiramat-Arm erreicht) Topiramat betrug. Die Patienten nahmen eine Tablette morgens und eine abends ein. Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt.

Erhaltungsphase (18 Wochen)

Die Patienten blieben auf der höchsten verträglichen Dosis, die während der Titrationsphase bestimmt worden war.

Ausschleichen (1 Woche)

Patienten, die eine tägliche Dosis von 75 mg oder 100 mg Topiramat einnahmen, sollten Topiramat nach Visite 199 oder nach Studienmedikationsabbruch ausschleichen. Dabei wurde die tägliche Dosis Topiramat für eine Woche um 50 mg reduziert.

Im Durchschnitt erhielten die Patienten Topiramat über 16,5 Wochen.

Weitere Details zu Behandlungsdauer pro Studienarm, erhaltenen Dosen und Titration von Topiramat finden sich im Anhang zu Modul 4A, Tabellen 14.1-6.1 bis 14.1-6.3.

Placebo zu Erenumab

- 1 × Placebo-Fertigspritze, alle 4 Wochen
- 2 × Placebo-Fertigspritzen, alle 4 Wochen

Placebo zu Topiramat

Placebo-Tabletten für 25 mg und 50 mg Topiramat in Blistern

Tabelle 4-18: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		
Disposition	Erenumab (N = 389) n (%)	Topiramat (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 777) n (%)
Screening durchlaufen			949
Randomisiert (RS)	389 (100,0)	388 (100,0)	777 (100,0)
Full Analysis Set (FAS)	388 (99,7)	388 (100,0)	776 (99,9)
Safety Analysis Set (SAF)	388 (99,7)	388 (100,0)	776 (99,9)
Doppelblinde Behandlung abgeschlossen	334 (85,9)	231 (59,5)	565 (72,7)
Abbruch der doppelblinden Behandlung	55 (14,1)	157 (40,5)	212 (27,3)
Primärer Grund für den Abbruch der doppelblinden Behandlung			
Unerwünschtes Ereignis	41 (10,5)	151 (38,9)	192 (24,7)
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,3)	0	1 (0,1)

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 389) n (%)	Topiramate (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 777) n (%)
Disposition			
Keine Behandlung mehr erforderlich	0	0	0
Keine Nachbeobachtung möglich	4 (1,0)	1 (0,3)	5 (0,6)
Widerruf der Einverständniserklärung	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Neue Therapie für die Studienindikation	0	0	0
Technische Probleme	0	0	0
Entscheidung des Patienten/Vormunds	4 (1,0)	3 (0,8)	7 (0,9)
Entscheidung des Arztes	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Protokollabweichung	3 (0,8)	1 (0,3)	4 (0,5)
Tod	0	0	0
Schwangerschaft	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Studienabbruch durch Sponsor	0	0	0
Kein Einhalten der Studienmedikation	0	0	0
Studie abgeschlossen	373 (95,9)	366 (94,3)	739 (95,1)
Studie abgebrochen	16 (4,1)	22 (5,7)	38 (4,9)
Primärer Grund für Studienabbruch			
Unerwünschtes Ereignis	3 (0,8)	12 (3,1)	15 (1,9)
Keine Nachbeobachtung möglich	4 (1,0)	2 (0,5)	6 (0,8)
Widerruf der Einverständniserklärung	2 (0,5)	1 (0,3)	3 (0,4)
Neue Therapie für die Studienindikation	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Technische Probleme	0	0	0
Entscheidung des Patienten/Vormunds	3 (0,8)	5 (1,3)	8 (1,0)
Entscheidung des Arztes	0	0	0
Protokollabweichung	3 (0,8)	2 (0,5)	5 (0,6)
Tod	0	0	0
Schwangerschaft	0	0	0
Studienabbruch durch Sponsor	0	0	0
n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, RS: Randomized Set, FAS: Full Analysis Set, SAF: Safety Set Prozentsatz bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten im Randomized Set (RS). 1 Patient wurde aus FAS/SAF ausgeschlossen, da keine Studienmedikation eingenommen wurde. Die doppelblinde Behandlungsphase gilt als vom Patient abgeschlossen, wenn der Status der doppelblinden Behandlungsphase im eCRF als nicht vorzeitig abgebrochen angekreuzt wurde. Die gesamte Studie gilt als vom Patient abgeschlossen, wenn der Studienabschlusstatus im eCRF als nicht vorzeitig abgebrochen angekreuzt wurde. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabellen 14.1-1.1 und 14.1-2.1			

Tabelle 4-19: Protokollabweichungen, die nicht mit COVID-19 in Verbindung stehen, nach Abweichungskategorie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 389) n (%)	Topiramat (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 777) n (%)
Protokollabweichungskategorien			
Patienten mit mindestens einer Protokollabweichung, die nicht mit COVID-19 zusammenhängt	37 (9,5)	51 (13,1)	88 (11,3)
Protokollabweichung			
Einschluss-/Ausschlusskriterien (Eignung für die Studie)	16 (4,1)	14 (3,6)	28 (3,6)
Abbruchkriterien waren erfüllt, jedoch wurde nicht abgebrochen	0	0	0
Behandlungsabweichung	24 (6,2)	30 (7,7)	46 (5,9)
Unerlaubte Begleitmedikation	5 (1,3)	15 (3,9)	19 (2,4)
Sonstige	0	0	0
n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit mindestens einer Protokollabweichung aus der entsprechenden Kategorie, N: Anzahl der Patienten gesamt			
Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.1-1.2			

Tabelle 4-20: Protokollabweichungen, die mit COVID-19 in Verbindung stehen, nach Abweichungskategorie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 389) n (%)	Topiramat (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 777) n (%)
Protokollabweichungskategorien			
Patienten mit mindestens einer Protokollabweichung im Zusammenhang mit COVID-19	23 (5,9)	31 (8,0)	54 (6,9)
Art der Protokollabweichung aufgrund von COVID-19			
Verpasste Visite aufgrund von COVID-19	0	0	0
Visite außerhalb des Studienzentrums durchgeführt aufgrund von COVID-19	10 (2,6)	18 (4,6)	28 (3,6)
Beurteilung / Verfahren aufgrund von COVID-19 geändert	20 (5,1)	17 (4,4)	37 (4,8)
Art der Arzneimittelzulieferung aufgrund von COVID-19 geändert	3 (0,8)	0	3 (0,4)
Behandlung aufgrund von COVID-19 nicht verabreicht	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Studienabbruch aufgrund von COVID-19	0	0	0
Andere Protokollabweichung aufgrund von COVID-19	1 (0,3)	0	1 (0,1)

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 389) n (%)	Topiramat (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 777) n (%)
Protokollabweichungskategorien			
Zusammenhang zwischen Protokollabweichung und COVID-19 vorhanden			
COVID-19 auf den Gesundheitszustand bezogen (d.h. die Infektion des Patienten führte zu dieser Protokollabweichung)	0	0	0
COVID-19-Situation: Problem am Studienzentrum (z.B. geschlossener Standort, Personal nicht verfügbar)	18 (4,6)	27 (7,0)	45 (5,8)
COVID-19-Situation: Lockdown / Quarantäne des Patienten (z.B. Standort ist aktiv, aber Patient darf nicht kommen)	2 (0,5)	0	2 (0,3)
COVID-19-Situation: Bedenken seitens des Patienten (z.B. Standort aktiv, Patient konnte kommen, weigerte sich aber zu kommen / Untersuchung durchzuführen)	3 (0,8)	6 (1,5)	9 (1,2)
COVID-19-Situation: Versorgungsproblem mit der Medikation (z.B. Medikation wurde nach Hause geliefert)	0	0	0
COVID-19-Situation: Andere	2 (0,5)	0	2 (0,3)
n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit mindestens einer Protokollabweichung aus der entsprechenden Kategorie, N: Anzahl der Patienten gesamt			
Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.1-1.3			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	Gesamt (N = 776)
Demografie			
Alter (Jahre)			
n	388	388	776
Mittelwert ± SD	40,8 ± 12,4	40,7 ± 12,4	40,7 ± 12,4
Median	41,5	41,0	41,0
Spanne	18,0 – 66,0	18,0 – 65,0	18,0 – 66,0
Geschlecht, n (%)			
Männlich	57 (14,7)	53 (13,7)	110 (14,2)
Weiblich	331 (85,3)	335 (86,3)	666 (85,8)

HER-MES	Behandlungsgruppen		
Demografie	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	Gesamt (N = 776)
Abstammung, n (%)			
Kaukasisch	383 (98,7)	387 (99,7)	770 (99,2)
Schwarz	0	0	0
Asiatisch	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Amerikanische Ureinwohner	0	0	0
Einwohner der Pazifischen Inseln	0	0	0
Unbekannt	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Sonstige	3 (0,8)	1 (0,3)	4 (0,5)
Gewicht (kg)			
n	388	387	775
Mittelwert ± SD	73,3 ± 17,9	72,7 ± 17,5	73,0 ± 17,7
Median	69,9	68,4	69,0
Spanne	45,0 – 180,0	44,0 – 151,0	44,0 – 180,0
Größe (cm)			
n	388	387	775
Mittelwert ± SD	169,0 ± 7,8	169,2 ± 7,4	169,1 ± 7,6
Median	168,0	168,0	168,0
Spanne	150,0 – 196,0	152,0 – 196,0	150,0 – 196,0
BMI (kg/m)			
n	388	387	775
Mittelwert ± SD	25,6 ± 5,6	25,3 ± 5,6	25,5 ± 5,6
Median	24,0	23,9	24,0
Spanne	17,6 – 52,0	17,1 – 52,9	17,1 – 52,9

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	Gesamt (N = 776)
Demografie			
Anlass für Studienteilnahme – n (%)			
Arztpraxis	198 (51,0)	187 (48,2)	385 (49,6)
Überweisung durch den Arzt	28 (7,2)	29 (7,5)	57 (7,3)
Radiowerbung	0	0	0
Werbung in Printmedien	49 (12,6)	51 (13,1)	100 (12,9)
Newsletter/ Fortbildungsmaterial	5 (1,3)	3 (0,8)	8 (1,0)
Selbsthilfegruppe	0	0	0
Notaufnahme oder Krankenhaus	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Novartis-Internetseite	24 (6,2)	26 (6,7)	50 (6,4)
Andere Internetseite als die von Novartis	33 (8,5)	36 (9,3)	69 (8,9)
Register für klinische Studien	11 (2,8)	18 (4,6)	29 (3,7)
Unbekannt	6 (1,5)	11 (2,8)	17 (2,2)
Sonstige	34 (8,8)	26 (6,7)	60 (7,7)
BMI: Body-Mass-Index, kg: Kilogramm, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, n: Anzahl der Patienten mit validem Wert Gewicht und Größe stammen aus der Untersuchung der Vitalzeichen beim Screening. BMI (kg/m ²): Body Mass Index, berechnet als Gewicht[kg] / (Höhe[m] ²) Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.1-3.1			

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation (krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	Gesamt (N = 776)
Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn			
Migränetage/Monat			
n	387	388	775
Mittelwert ± SD	10,3 ± 4,0	10,5 ± 3,8	10,4 ± 3,9
Median	9,7	10,0	10,0
Spanne	2,0 – 28,0	4,0 – 28,0	2,0 – 28,0
Migränetage/Monat, n (%)			
< 4	2 (0,5)	0	2 (0,3)
4 - 7	94 (24,2)	92 (23,7)	186 (24,0)
8 - 14	248 (63,9)	254 (65,5)	502 (64,7)
≥ 15	43 (11,1)	42 (10,8)	85 (11,0)
Fehlender Wert	1 (0,3)	0	1 (0,1)

HER-MES	Behandlungsgruppen		
Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	Gesamt (N = 776)
Migränetage/Monat – Stratifizierungsfaktor*, n (%)			
4 - 7	97 (25,0)	97 (25,0)	194 (25,0)
8 - 14	255 (65,7)	255 (65,7)	510 (65,7)
≥ 15	36 (9,3)	36 (9,3)	72 (9,3)
Kopfschmerztag/Monat			
n	387	388	775
Mittelwert ± SD	11,4 ± 4,2	11,5 ± 4,1	11,5 ± 4,2
Median	10,6	11,0	11,0
Spanne	4,0 – 28,0	4,0 – 28,0	4,0 – 28,0
Akute Kopfschmerzenmedikation, n (%)			
Keine	10 (2,6)	10 (2,6)	20 (2,6)
Jegliche akute Medikation	378 (97,4)	378 (97,4)	756 (97,4)
Migränespezifisch	304 (78,4)	320 (82,5)	624 (80,4)
Nicht migränespezifisch	74 (19,1)	58 (14,9)	132 (17,0)
Status des vorzeitigen Therapieversagens**, n (%)			
keine Vortherapie	232 (59,8)	229 (59,0)	461 (59,4)
Versagen der Vorbehandlung	156 (40,2)	159 (41,0)	315 (40,6)
- 1 Therapie fehlgeschlagen	115 (29,6)	123 (31,7)	238 (30,7)
- 2 Therapien fehlgeschlagen	37 (9,5)	31 (8,0)	68 (8,8)
- 3 Therapien fehlgeschlagen	4 (1,0)	5 (1,3)	9 (1,2)
Beck Depression Inventory (BDI) -II Gesamtscore, n (%)			
0 – 13	371 (95,6)	373 (96,1)	744 (95,9)
14 – 19	17 (4,4)	10 (2,6)	27 (3,5)
> 19	0	5 (1,3)	5 (0,6)
BDI: Becks Depression Inventory, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation), n: Anzahl der Patienten mit validem Wert			
* Unterschied zu den Kategorien der Migränetage/Monat aufgrund von Protokollabweichungen.			
** Vorheriges Therapieversagen auf Propranolol/Metoprolol, Amitriptylin, Flunarizin.			
Die Baseline-Periode ist definiert als der Zeitraum zwischen der Visite an Woche -4 und dem Tag vor der ersten Dosis. Der Baseline-Wert der Migränetage/Monat entspricht der anteilmäßig verrechneten Anzahl auf einen 28-Tage-Äquivalenzzeitraum während der Baseline-Periode. Baseline für BDI-II ist die letzte auswertbare Messung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation.			
Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.1-3.2			

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation (Erkrankungshistorie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	Gesamt (N = 776)
Erkrankungshistorie			
Migränehäufigkeit in den letzten 3 Monaten (durchschnittliche Migränetage pro Monat)			
n	388	388	776
Mittelwert ± SD	8,0 ± 2,7	8,0 ± 2,9	8,0 ± 2,8
Median	7,6	7,6	7,6
Spanne	4,0 – 16,0	4,0 – 20,0	4,0 – 20,0
Kopfschmerzen (Migräne und Nichtmigräne) in den letzten 3 Monaten (durchschnittliche Tage pro Monat)			
n	388	388	776
Mittelwert ± SD	9,7 ± 3,8	9,7 ± 4,1	9,7 ± 3,9
Median	9,0	9,0	9,0
Spanne	4,0 – 30,0	4,0 – 30,0	4,0 – 30,0
Alter beim erstmaligem Auftreten der Migräne (Jahre)			
n	388	388	776
Mittelwert ± SD	18,9 ± 9,6	18,8 ± 9,3	18,8 ± 9,5
Median	16,0	17,0	17,0
Spanne	2,0 – 49,0	2,0 – 50,0	2,0 – 50,0
N: Anzahl der Patienten gesamt, n: Anzahl der Patienten mit validem Wert, SD: Standardabweichung (standard deviation)			
Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.1-4.1			

Tabelle 4-24: Vorherige Migräne-Prophylaxe und Abbruchgründe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		
Medikationskategorie Abbruchgrund	Erenumab (N = 388) n (%)	Topiramate (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 776) n (%)
Jegliche Medikationsgruppe	188 (48,5)	182 (46,9)	370 (47,7)
Fehlende Wirksamkeit	151 (38,9)	140 (36,1)	291 (37,5)
Fehlende Verträglichkeit	62 (16,0)	60 (15,5)	122 (15,7)
Sonstige	11 (2,8)	13 (3,4)	24 (3,1)
Metoprolol	91 (23,5)	93 (24,0)	184 (23,7)
Fehlende Wirksamkeit	59 (15,2)	61 (15,7)	120 (15,5)
Fehlende Verträglichkeit	30 (7,7)	24 (6,2)	54 (7,0)
Sonstige	2 (0,5)	8 (2,1)	10 (1,3)

HER-MES	Behandlungsgruppen		
Medikationskategorie Abbruchgrund	Erenumab (N = 388) n (%)	Topiramat (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 776) n (%)
Propranolol	22 (5,7)	31 (8,0)	53 (6,8)
Fehlende Wirksamkeit	20 (5,2)	19 (4,9)	39 (5,0)
Fehlende Verträglichkeit	2 (0,5)	11 (2,8)	13 (1,7)
Sonstige	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Flunarizin	22 (5,7)	24 (6,2)	46 (5,9)
Fehlende Wirksamkeit	16 (4,1)	17 (4,4)	33 (4,3)
Fehlende Verträglichkeit	6 (1,5)	7 (1,8)	13 (1,7)
Amitriptylin	68 (17,5)	54 (13,9)	122 (15,7)
Fehlende Wirksamkeit	39 (10,1)	33 (8,5)	72 (9,3)
Fehlende Verträglichkeit	24 (6,2)	19 (4,9)	43 (5,5)
Sonstige	5 (1,3)	2 (0,5)	7 (0,9)
Candesartan	2 (0,5)	5 (1,3)	7 (0,9)
Fehlende Wirksamkeit	2 (0,5)	3 (0,8)	5 (0,6)
Fehlende Verträglichkeit	0	2 (0,5)	2 (0,3)
Venlafaxin	7 (1,8)	6 (1,5)	13 (1,7)
Fehlende Wirksamkeit	4 (1,0)	4 (1,0)	8 (1,0)
Fehlende Verträglichkeit	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)
Sonstige	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Opipramol	13 (3,4)	5 (1,3)	18 (2,3)
Fehlende Wirksamkeit	9 (2,3)	3 (0,8)	12 (1,5)
Fehlende Verträglichkeit	3 (0,8)	1 (0,3)	4 (0,5)
Sonstige	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Bisoprolol	12 (3,1)	8 (2,1)	20 (2,6)
Fehlende Wirksamkeit	11 (2,8)	5 (1,3)	16 (2,1)
Fehlende Verträglichkeit	1 (0,3)	3 (0,8)	4 (0,5)
Atenolol	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Fehlende Wirksamkeit	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Nebivolol	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Acetylsalicylsäure	8 (2,1)	3 (0,8)	11 (1,4)
Fehlende Wirksamkeit	6 (1,5)	3 (0,8)	9 (1,2)
Fehlende Verträglichkeit	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Sonstige	1 (0,3)	0	1 (0,1)

HER-MES	Behandlungsgruppen		
Medikationskategorie Abbruchgrund	Erenumab (N = 388) n (%)	Topiramate (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 776) n (%)
Pestwurz-Extrakt	3 (0,8)	3 (0,8)	6 (0,8)
Fehlende Wirksamkeit	2 (0,5)	3 (0,8)	5 (0,6)
Sonstige	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Mutterkraut	2 (0,5)	0	2 (0,3)
Fehlende Wirksamkeit	2 (0,5)	0	2 (0,3)
Magnesium	23 (5,9)	19 (4,9)	42 (5,4)
Fehlende Wirksamkeit	19 (4,9)	17 (4,4)	36 (4,6)
Sonstige	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)
Fehlende Verträglichkeit	2 (0,5)	0	2 (0,3)
Magnesium + Vitamin B2 + Coenzym Q10	4 (1,0)	4 (1,0)	8 (1,0)
Fehlende Wirksamkeit	4 (1,0)	4 (1,0)	8 (1,0)
Vitamin B2	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)
Fehlende Wirksamkeit	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)
Coenzym Q10	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Fehlende Wirksamkeit	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Sonstige	9 (2,3)	13 (3,4)	22 (2,8)
Fehlende Wirksamkeit	6 (1,5)	7 (1,8)	13 (1,7)
Fehlende Verträglichkeit	3 (0,8)	6 (1,5)	9 (1,2)
n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt Die Kategorien schließen sich nicht aus, ein Patient kann zu mehr als einer Kategorie zählen. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.1-5.1			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die HER-MES-Studie ist eine randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudie mit erwachsenen Patienten mit Migräne, die entweder behandlungsnaiv waren oder bis zu drei fehlgeschlagene prophylaktische Therapieversuche (Nichteignung bzw. Unverträglichkeit) mit Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin oder Flunarizin aufwiesen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in einen der folgenden Studienarme randomisiert: Erenumab oder Topiramat. Dabei erfolgte eine Stratifizierung anhand der Anzahl der monatlichen Migränetage (4-7, 8-14 und ≥ 15 Migränetage pro Monat). Die doppelblinde Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über 24 Wochen.

Insgesamt wurden 949 Patienten für ihre Eignung für die Studie gescreent. Davon wurden 777 Patienten in die Studie eingeschlossen (389 in den Erenumab- und 388 Patienten in den Topiramat-Arm randomisiert) und 776 Patienten mit Studienmedikation behandelt (je 388 mit Erenumab bzw. Topiramat). Die doppelblinde Behandlungsphase beendeten 565 Patienten (334 im Erenumab- und 231 im Topiramat-Arm). 212 Patienten brachen die doppelblinde Behandlungsphase vorzeitig ab (55 im Erenumab-Arm und 157 im Topiramat-Arm), der häufigste Grund für einen Behandlungs- bzw. Studienabbruch waren unerwünschte Ereignisse.

Die Patienten im Erenumab-Arm erhielten ihre Migräneprophylaxe im Durchschnitt fünf Wochen länger als die Patienten im Topiramat-Arm. Am häufigsten wurde die Topiramat-Therapie bereits in den ersten sechs Wochen der Behandlung abgebrochen. Über 95 % der Patienten, die die Therapie abbrachen, füllten das elektronische Tagebuch bis zum Studienende aus. Die Beobachtungszeiten sind daher in den beiden Studienarmen vergleichbar.

Davon abzugrenzen sind die Behandlungsdauern in beiden Studienarmen. Resultierend aus der Verträglichkeit der beiden Wirkstoffe, waren diese in der vorliegenden Studie unterschiedlich (Erenumab: 21,8 Wochen, Topiramat: 16,5 Wochen). Die Verträglichkeit einer Therapie ist die Voraussetzung für ihre Wirksamkeit. Das Ziel dieser Studie bestand darin, Behandlungsstrategien aus dem Versorgungsalltag zu vergleichen.

Die Studienpopulation entspricht der vom G-BA definierten Subpopulation a und nur für diese Patienten wurde eine Neubewertung beantragt (2). Sie umfasst eine repräsentative Gruppe an weiblichen und männlichen Studienteilnehmern, die zu Baseline mindestens 18 Jahre alt waren und unter mindestens vier Migränetagen pro Monat (durchschnittlich mindestens vier Migränetage pro Monat über die letzten drei vollen Monate vor Screening) litten. Zu Baseline lag das Alter der Studienteilnehmer im Mittel bei 41 Jahren, beim ersten Auftreten der Migränesymptome waren sie durchschnittlich 19 Jahre alt. Im Durchschnitt gaben die Patienten zu Baseline an, 10 Migränetage und fast 12 Kopfschmerztage pro Monat zu haben. Nahezu alle Patienten (97,4 %) wandten zu Baseline Akutmedikation gegen die Kopfschmerzen an; 80,4 % migräne-spezifische Akutmedikation. Die meisten Patienten waren bis zur Studie behandlungsnaiv hinsichtlich prophylaktischer Behandlung (59,4 %), 30,7 % hatten bereits eine Vorbehandlung ohne Erfolg beendet, jeweils 8,8 % bzw. 1,2 % gaben zwei bzw. drei erfolglose Behandlungsversuche an. Die meisten Therapieversuche waren mit Metoprolol erfolgt und wegen Mangel an Wirksamkeit abgebrochen worden. Der Großteil der Patienten (95,9 %) litt zu Baseline unter einer minimal ausgeprägten Depression.

Die im Dossier dargelegte Zielpopulation ist in Hinblick auf ihre demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn, in der Diagnose und in der Begleittherapie strukturgleich zur Migräne-Population in Deutschland (24-27). Die Studienergebnisse zur bewertungsrelevanten Population sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Das Studiendesign ist adäquat für die Bewertung des Zusatznutzens, da ein randomisierter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt ist.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HER-MES	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der HER-MES-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, die Studienbehandlung wurde für Patienten und Behandler vollständig verblindet durchgeführt. Zudem gab es weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität (Migränetage/Monat)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIT-6, SF-36)	Nebenwirkungen (Behandlungs- abbruch, UE)
HER-MES	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Gesamtmortalität (Todesfälle)“

Studie	Operationalisierung
HER-MES	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER-MES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesamtmortalität“ als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der HER-MES-Studie traten keine Todesfälle auf, weder unter Erenumab noch unter Topiramat.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der HER-MES-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Migränetage/Monat – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Migränetage/Monat“

Studie	Operationalisierung
HER-MES	Die Migränetage/Monat wurden von den Patienten kontinuierlich in einem elektronischen Tagebuch erfasst. Ein Migränetag ist als ein Kalendertag definiert, an dem der Patient unter Migränekopfschmerzen leidet, unabhängig davon, ob die Schmerzen an diesem Tag beginnen, weiter andauern oder erneut auftreten. Bei Einnahme einer migränespezifischen Akutmedikation während einer Aura oder zur Behandlung der Kopfschmerzen wird dieser Tag als Migränetag gezählt – unabhängig von Dauer und Art der Schmerzen oder begleitenden Symptomen. Die Anzahl der monatlichen Migränetage drückt die Krankheitslast der Patienten aus, da diese die Zeit abbilden, in der die Migränesymptome auftreten und die Patienten stark beeinträchtigt sind. Zur Beschreibung eines Migränetags werden die folgenden Informationen erhoben: • Datum und Uhrzeit, wann die Kopfschmerzen begannen • Datum und Uhrzeit, wann die Kopfschmerzen aufhörten • Stärkste Schmerzintensität pro Attacke • Schmerzcharakteristika (z. B. einseitig, pochend, verstärkt sich bei Anstrengung oder körperlicher Aktivität) • Symptome (z. B. Aura, Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Phonophobie) • Anwendung von Akutmedikation (Name des Schmerzmittels, Datum und Dosis, Anzahl der Einnahmen pro Datum, Anzahl der eingenommenen Einheiten) Als Migränetage/Monat werden die Migränetage, die zwischen zwei Dosen Studienmedikation auftreten, gezählt, genormt auf 28 Tage. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt Migränetage/Monat pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> • Absoluter Unterschied zwischen Baseline und dem ersten Monat (Monat 1) in der Anzahl der Migränetage/Monat • Absoluter Unterschied zwischen Baseline und den letzten 3 Monaten (Monat 4, 5 und 6) in der Anzahl der Migränetage/Monat

- 50 %-Responderrate Monat 1 (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % über den ersten Monat (Monat 1 gegenüber Baseline))
- 50 %-Responderrate Monat 4-6 (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % über die letzten 3 Monate (Monat 4, 5 und 6) gegenüber Baseline))

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Migränetage/Monat“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER-MES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Migränetage/Monat“ als niedrig bewertet. Die Dokumentationstreue der Patienten beträgt an Woche 24 und über den gesamten Studienverlauf im Mittel über 90 %. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt unter 3 %. Die Einträge im elektronischen Tagebuch sind über den gesamten Studienverlauf in beiden Studienarmen durchschnittlich an mehr als 25 Tagen pro Monat (normiert auf 28-Tage-Monate) komplett dokumentiert. (Tabelle 4-31).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Dokumentationstreue für den Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Zeitraum	n	Dokumentationstreue (%) Mittelwert (SD)	Dokumentierte Tage* Mittelwert (SD)
Erenumab (N = 388)	Baseline-Phase	388	99,2 (2,7)	27,8 (0,8)
	Monat 1	388	98,5 (9,4)	27,6 (2,6)
	Monat 2	388	97,8 (12,8)	27,4 (3,6)
	Monat 3	388	96,5 (15,4)	27,0 (4,3)
	Monat 4	388	95,8 (17,3)	26,8 (4,8)
	Monat 5	388	95,4 (18,3)	26,7 (5,1)
	Monat 6	388	93,5 (19,6)	26,2 (5,5)
Topiramamat (N = 388)	Baseline-Phase	388	99,2 (3,1)	27,8 (0,9)
	Monat 1	388	98,7 (7,8)	27,6 (2,2)
	Monat 2	388	96,9 (14,9)	27,1 (4,2)
	Monat 3	388	95,6 (17,9)	26,8 (5,0)
	Monat 4	388	94,6 (20,5)	26,5 (5,8)
	Monat 5	388	94,3 (20,9)	26,4 (5,8)
	Monat 6	388	91,4 (23,6)	25,6 (6,6)
Gesamt (N = 776)	Baseline-Phase	776	99,2 (2,9)	27,8 (0,8)
	Monat 1	776	98,6 (8,6)	27,6 (2,4)
	Monat 2	776	97,3 (13,8)	27,3 (3,9)
	Monat 3	776	96,1 (16,7)	26,9 (4,7)
	Monat 4	776	95,2 (19,0)	26,7 (5,3)
	Monat 5	776	94,9 (19,6)	26,6 (5,5)
	Monat 6	776	92,5 (21,7)	25,9 (6,1)
n: Anzahl der Patienten, die bei der Berechnung der Dokumentationstreue berücksichtigt wurden, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation) *: Anzahl der dokumentierten Tage, anteilmäßig auf 28 Tage verrechnet Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-2.0				

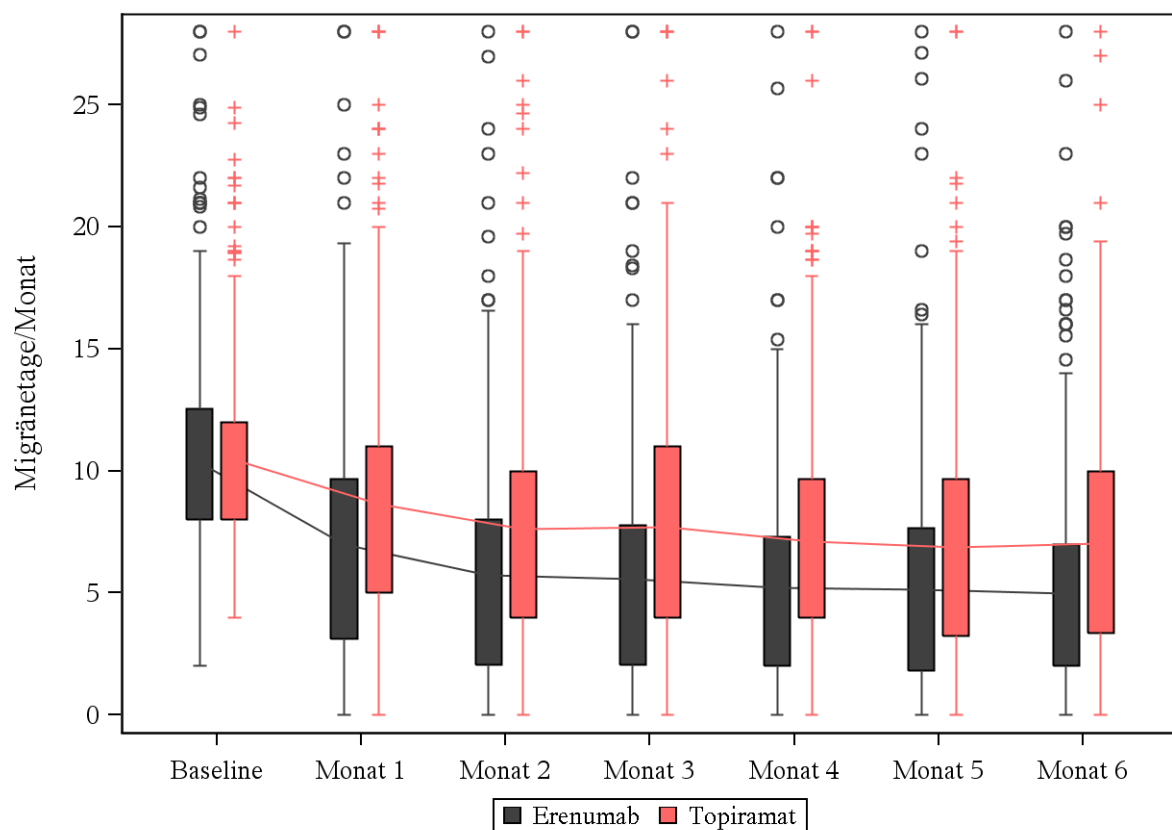


Abbildung 2: Zeitverlauf für den Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetage/Monat – Veränderung seit Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
N'	383	385		
Mittelwert zu Baseline (SD)	10,37 (4,03)	10,45 (3,79)		
Mittelwert zu Monat 1 (SD)	6,99 (4,81)	8,63 (4,92)		
Adjustierte mittlere Veränderung Monat 1 (SE)	-4,01 (0,25)	-2,45 (0,25)	-1,57 [-2,19; -0,94]	<0,001
Mittelwert zu Monat 4-6 (SD)	5,15 (4,20)	7,00 (4,44)		
Adjustierte mittlere Veränderung Monat 4-6 (SE)	-5,86 (0,24)	-4,02 (0,24)	-1,84 [-2,43; -1,25]	<0,001

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error) Die Anzahl der Migränetage/Monat über die letzten drei Monate entspricht dem Mittelwert der Migränetage/Monat der letzten drei Monate. Das lineare gemischte Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) enthält Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktor, (planmäßige) Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite als Einflussgrößen. Das Modell wird basierend auf den ersten drei geplanten Visiten (Monat 1, 2, 3) und einer vierten "Dummy"-Visite für den Mittelwert der Migränetage/Monat über die letzten drei Monate berechnet. Das Modell verwendet eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die wiederholten Messungen. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabellen 14.2-3.1 und 14.2-3.2				

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate Monat 1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate gegenüber Baseline über den ersten Monat der doppelblinden Behandlungsphase N', n (%)	383 147 (37,9)	385 86 (22,2)	2,14 [1,56; 2,94] <0,001	1,71 [1,36; 2,14] <0,001	0,16 [0,09; 0,22] <0,001
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Werten, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline) als Einflussgrößen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-2.2					

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate Monat 4-6“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate gegenüber Baseline über die letzten 3 Monate der doppelblinden Behandlungsphase N', n (%)	378 215 (55,4)	371 121 (31,2)	2,76 [2,06; 3,71] <0,001	1,78 [1,50; 2,11] <0,001	0,24 [0,17; 0,31] <0,001

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Werten, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline) als Einflussgrößen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-2.1					

Die Auswertung der Veränderung der Migränetage/Monat zeigt eine statistisch signifikant höhere Reduktion der monatlichen Migränetage unter Erenumab im Vergleich zu Topiramat – sowohl bereits nach einem Monat doppelblinder Behandlung als auch über die letzten drei Monate zu Studienende. Die Patienten litten nach einem Monat Erenumab-Prophylaxe durchschnittlich unter 4 Migränetagen/Monat weniger als zu Baseline. In den letzten drei Studienmonaten betrug die Reduktion im Schnitt sogar fast sechs Migränetage/Monat. Im Vergleich zu Topiramat reduzierte sich die durchschnittliche Anzahl der Migränetage/Monat unter Erenumab um rund 1,6 (Monat 1) bzw. 1,8 (Monat 4-6) zusätzliche Tage (Tabelle 4-32).

Auch hinsichtlich der 50 %-Responderrate ist Erenumab Topiramat sowohl an Monat 1 als auch an Monat 4-6 statistisch signifikant überlegen ($p < 0,001$):

Bereits vier Wochen nach Studienstart berichteten 37,9 % der Patienten im Erenumab-Arm eine mindestens 50 %ige Reduktion der Migränetage/Monat (Topiramat 22,2 %). Dies zeigt, dass bereits im ersten Monat der Studie unter Erenumab 1,7-mal so viele Patienten wie unter Topiramat ihre Migränetage/Monat um mindestens die Hälfte reduzieren konnten (Tabelle 4-33).

Der positive Effekt setzt sich in den letzten drei Monaten vor Studienende (Monat 4-6) fort. Während der letzten drei Monate der Behandlung berichteten 55,4 % der Patienten im Erenumab-Arm und 31,2 % der Patienten im Topiramat-Arm eine mindestens 50 %ige Reduktion der Migränetage/Monat (Tabelle 4-34).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der HER-MES-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 HIT-6 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „HIT-6“

Studie	Operationalisierung
HER-MES	Der HIT-6 ist ein von den Patienten selbst auszufüllender validierter kopfschmerzspezifischer Fragebogen zur Beschreibung der mit Kopfschmerzen verbundenen Beeinträchtigung der Patienten im vergangenen Monat und zur Erfassung klinischer Veränderungen über kurze Zeiträume. Zu den entsprechenden Visiten (Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 24) wurde der HIT-6 im elektronischen Patiententagebuch ausgefüllt. Der Fragebogen enthält die folgenden sechs Fragen: 1. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark? 2. Wie oft werden Sie durch Kopfschmerzen in Ihren normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt, z. B. in der Hausarbeit, im Beruf, in der Schule/im Studium, oder bei Kontakten und Unternehmungen mit anderen Menschen? 3. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten? 4. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten vier Wochen aufgrund von Kopfschmerzen zu müde zum Arbeiten oder für Ihre täglichen Aktivitäten? 5. Wie oft waren Sie in den letzten vier Wochen aufgrund von Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt? 6. Wie oft haben Kopfschmerzen in den letzten vier Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit oder die täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? Pro Frage können die Antworten „nie“ (6 Punkte), „selten“ (8 Punkte), „manchmal“ (10 Punkte), „sehr oft“ (11 Punkte) und „immer“ (13 Punkte) vergeben werden. Die Addition der Wertungen ergibt den HIT-6 Score, der zwischen 36 und 78 liegen kann. Dieser Gesamtscore wird in vier Kategorien unterteilt: wenig oder keine Beeinträchtigung (≤ 49 Punkte), mäßige Beeinträchtigung (50-55 Punkte), wesentliche Beeinträchtigung (56-59 Punkte) und sehr starke Beeinträchtigung (60-78 Punkte) aufgrund der Kopfschmerzen. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt HIT-6 pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> • Absoluter Unterschied im Gesamtscore des HIT-6 zwischen Baseline und Woche 24 • 5-Punkte-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Gesamtscore des HIT-6 um 5 Punkte an Woche 24 gegenüber Baseline) • 6,3-Punkte-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Gesamtscore des HIT-6 um 7 Punkte an Woche 24 gegenüber Baseline)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HIT-6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER-MES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „HIT-6“ als niedrig bewertet. Die Rücklaufquoten liegen an Woche 24 und über den gesamten Studienverlauf bei insgesamt über 90 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt unter 2 % (Tabelle 4-37).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Rücklaufquote für den Endpunkt „HIT-6“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 388) n (%)	Topiramat (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 776) n (%)
HIT-6 Gesamtscore			
Tag 1	385 (99,2)	384 (99,0)	769 (99,1)
Woche 4	370 (95,4)	350 (90,2)	720 (92,8)
Woche 8	372 (95,9)	368 (94,8)	740 (95,4)
Woche 12	376 (96,9)	365 (94,1)	741 (95,5)
Woche 16	373 (96,1)	364 (93,8)	737 (95,0)
Woche 20	367 (94,6)	359 (92,5)	726 (93,6)
Woche 24	366 (94,3)	362 (93,3)	728 (93,8)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit validen Werten, N: Anzahl der Patienten gesamt
Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-4.0

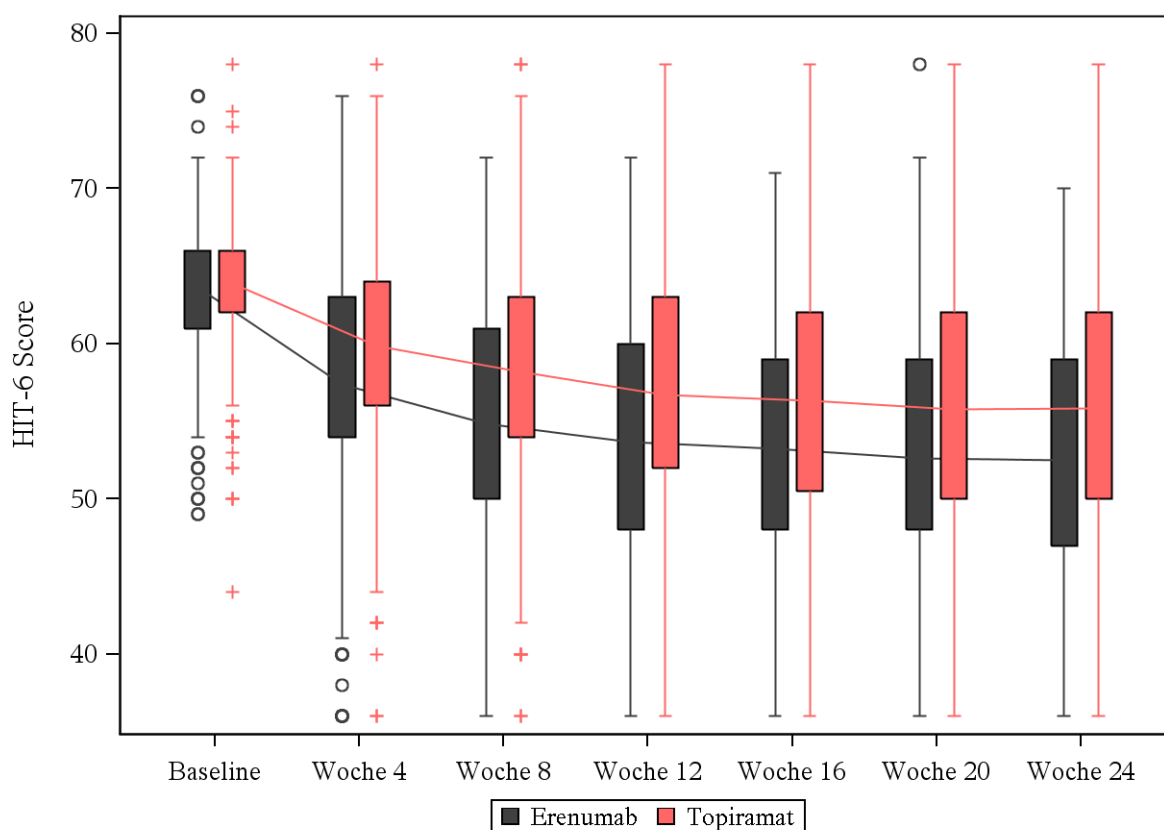


Abbildung 3: Zeitverlauf für den Endpunkt „HIT-6“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6 – Veränderung seit Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
N'	379	377		
Mittelwert zu Baseline (SD)	63,65 (4,20)	63,89 (4,03)		
Mittelwert zu Woche 24 (SD)	52,49 (7,88)	55,80 (8,05)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-10,88 (0,44)	-7,72 (0,44)	-3,16 [-4,26; -2,06]	<0,001
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error) Das lineare gemischte Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) enthält Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktor, planmäßige Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und planmäßiger Visite als Einflussgrößen. Das Modell verwendet eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die wiederholten Messungen. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-4.1				

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6 – 5-Punkte-Responderrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
HIT-6 – 5-Punkte-Responderrate	364	358	2,30	1,34	0,18
N', n (%)	280 (72,2)	209 (53,9)	[1,70; 3,12] <0,001	[1,20; 1,50] <0,001	[0,12; 0,25] <0,001
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline) als Einflussgrößen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-4.2					

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6 – 6,3-Punkte-Responderrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
HIT-6 – 6,3-Punkte- Responderrate N', n (%)	364 251 (64,7)	358 178 (45,9)	2,23 [1,66; 2,99] <0,001	1,41 [1,24; 1,61] <0,001	0,19 [0,12; 0,26] <0,001
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline) als Einflussgrößen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-4.3					

Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigt sich eine statistisch signifikant höhere Reduktion des HIT-6-Scores unter Erenumab im Vergleich zu Topiramate (Tabelle 4-38).

Auch hinsichtlich der 5-Punkte-Responderrate ist Erenumab Topiramate statistisch signifikant überlegen ($p < 0,001$): Im Erenumab-Arm erreichten 72 % aller Patienten eine Reduktion um 5 Punkte, im Topiramate-Arm hingegen lediglich 54 % (Tabelle 4-39).

Zusätzlich zur validierten und präspezifizierten 5-Punkte-Responderschwelle zeigt sich die klinisch relevante Überlegenheit von Erenumab auch anhand der ergänzend dargestellten 6,3-Punkte-Schwelle. Hinsichtlich einer Verbesserung der gemessenen Beeinträchtigung um mindestens 6,3 Punkte ist der Anteil an Patienten mit Response unter Erenumab ebenfalls statistisch signifikant höher als unter Topiramate (Tabelle 4-40).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der HER-MES-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 SF-36 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „SF-36“

Studie	Operationalisierung
HER-MES	Der SF-36 ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien. Zu den entsprechenden Visiten (Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20 und 24) wurde der SF-36 im elektronischen Patiententagebuch ausgefüllt. Seit 2011 ist die neue Version 2 des SF-36 Fragebogens verfügbar, die im Rahmen der HER-MES-Studie verwendet wurde. Mit 36 Fragen, die sich auf den Zeitraum der letzten Woche beziehen, werden 8 Dimensionen von Gesundheit abgebildet: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und mentale Gesundheit. Eine Zunahme der Skalenwerte spiegelt eine Verbesserung der Lebensqualität wider. Man kann zwei Summenscores für die mentalen (MCS) und körperlichen (PCS) Komponenten des SF-36 berechnen. Die 8 Dimensionen des SF-36 fließen mit unterschiedlicher Gewichtung in den PCS- bzw. MCS-Score ein. Der SF-36 kann zusätzlich zu der Veränderung der Scores auch im Sinne einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt SF-36 pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> • Absoluter Unterschied im Summenscore des PCS/MCS zwischen Baseline und Woche 24 • 5-Punkte-Responderrate im PCS und MCS (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Summenscore des PCS/MCS um 5 Punkte an Woche 24 gegenüber Baseline) • 11,2-Punkte-Responderrate im PCS (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Summenscore des PCS um 11,2 Punkte an Woche 24 gegenüber Baseline) • 9,4-Punkte-Responderrate im PCS (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Summenscore des PCS um 9,4 Punkte an Woche 24 gegenüber Baseline) • 12,5-Punkte-Responderrate im MCS (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Summenscore des PCS/MCS um 12,5 Punkte an Woche 24 gegenüber Baseline) • 9,6-Punkte-Responderrate im MCS (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Summenscore des MCS um 9,6 Punkte an Woche 24 gegenüber Baseline).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER-MES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „SF-36“ als niedrig bewertet. Die Rücklaufquoten liegen an Woche 24 und über den gesamten Studienverlauf bei insgesamt über 90 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt unter 1 % (Tabelle 4-43).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Rücklaufquote für den Endpunkt „SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 388) n (%)	Topiramate (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 776) n (%)
PCS-Score			
Tag 1	384 (99,0)	381 (98,2)	765 (98,6)
Woche 4	369 (95,1)	349 (89,9)	718 (92,5)
Woche 8	371 (95,6)	367 (94,6)	738 (95,1)
Woche 12	375 (96,6)	364 (93,8)	739 (95,2)
Woche 16	371 (95,6)	364 (93,8)	735 (94,7)
Woche 20	367 (94,6)	359 (92,5)	726 (93,6)
Woche 24	365 (94,1)	362 (93,3)	727 (93,7)

HER-MES	Behandlungsgruppen		
	Erenumab (N = 388) n (%)	Topiramat (N = 388) n (%)	Gesamt (N = 776) n (%)
MCS-Score			
Tag 1	384 (99,0)	381 (98,2)	765 (98,6)
Woche 4	369 (95,1)	349 (89,9)	718 (92,5)
Woche 8	371 (95,6)	367 (94,6)	738 (95,1)
Woche 12	375 (96,6)	364 (93,8)	739 (95,2)
Woche 16	371 (95,6)	364 (93,8)	735 (94,7)
Woche 20	367 (94,6)	359 (92,5)	726 (93,6)
Woche 24	365 (94,1)	362 (93,3)	727 (93,7)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit validen Werten, N: Anzahl der Patienten gesamt, PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary
 Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-5.0

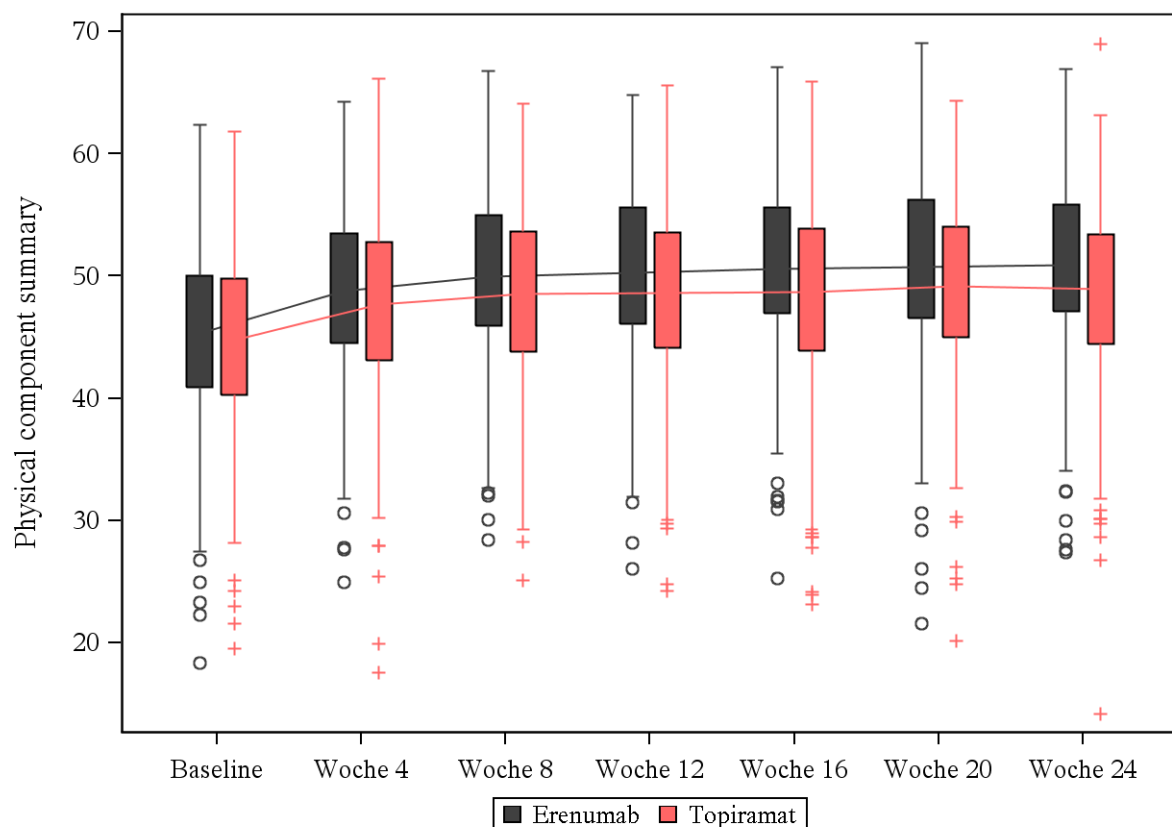


Abbildung 4: Zeitverlauf für den Endpunkt „SF-36 – PCS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)

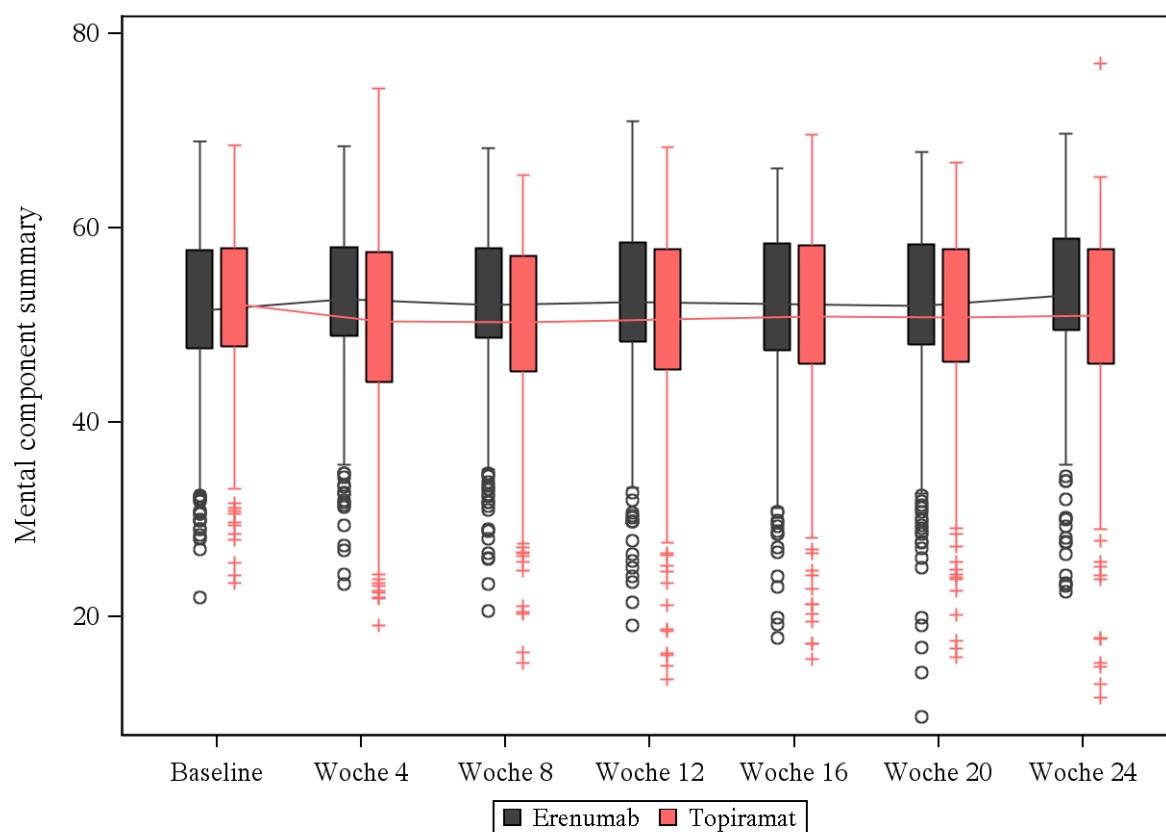


Abbildung 5: Zeitverlauf für den Endpunkt „SF-36 – MCS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36 – Veränderung ab Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
PCS-Score				
N'	378	374		
Mittelwert zu Baseline (SD)	45,26 (7,13)	44,79 (7,26)		
Mittelwert zu Woche 24 (SD)	50,90 (6,57)	48,96 (7,17)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,48 (0,36)	3,63 (0,36)	1,86 [0,96; 2,75]	<0,001
MCS-Score				
N'	378	374		
Mittelwert zu Baseline (SD)	51,63 (8,43)	52,07 (8,08)		
Mittelwert zu Woche 24 (SD)	53,00 (8,48)	51,08 (9,72)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	1,00 (0,46)	-1,18 (0,46)	2,19 [1,04; 3,33]	<0,001
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error) Das lineare gemischte Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) enthält Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktor, planmäßige Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und planmäßiger Visite als Einflussgrößen. Das Modell verwendet eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die wiederholten Messungen. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-5.1				

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36 – 5-Punkte-Responderrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
PCS-5-Punkte-Responderrate N', n (%)	363 185 (47,7)	355 145 (37,4)	1,77 [1,29; 2,43] <0,001	1,28 [1,08; 1,51] 0,004	0,10 [0,03; 0,17] 0,003
MCS-5-Punkte-Responderrate N', n (%)	363 98 (25,3)	355 65 (16,8)	1,74 [1,17; 2,59] 0,006	1,51 [1,14; 2,00] 0,004	0,09 [0,03; 0,14] 0,003
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline) als Einflussgrößen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-5.2					

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36 – 9,4/9,6-Punkte-Responderrate (PCS/MCS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
PCS-9,4-Punkte-Responderrate N', n (%)	363 93 (24,0)	355 77 (19,8)	1,50 [1,02; 2,21] 0,042	1,21 [0,92; 1,58] 0,166	0,04 [-0,02; 0,10] 0,164
MCS-9,6-Punkte-Responderrate N', n (%)	363 45 (11,6)	355 31 (8,0)	1,49 [0,85; 2,62] 0,165	1,45 [0,94; 2,24] 0,093	0,04 [-0,01; 0,08] 0,090
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline) als Einflussgrößen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-5.3					

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36 – 11,2/12,5-Punkte-Responderrate (PCS/MCS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
PCS-11,2-Punkte-Responderrate N', n (%)	363 65 (16,8)	355 58 (14,9)	1,35 [0,87; 2,11] 0,181	1,12 [0,81; 1,55] 0,492	0,02 [-0,03; 0,07] 0,491
MCS-12,5-Punkte-Responderrate N', n (%)	363 29 (7,5)	355 17 (4,4)	1,76 [0,84; 3,69] 0,137	1,71 [0,95; 3,05] 0,072	0,03 [-0,00; 0,06] 0,068
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline) als Einflussgrößen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-5.4					

Sowohl im PCS als auch im MCS des SF-36 zeigt sich am Ende der doppelblinden Behandlungsphase eine statistisch signifikant höhere Zunahme des jeweiligen Summenscores unter Erenumab im Vergleich zu Topiramat (Tabelle 4-44).

Auch hinsichtlich der 5-Punkte-Responderrate ist Erenumab Topiramat statistisch signifikant überlegen (PCS: $p = 0,004$; MCS: $p = 0,004$): Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 5 Punkte ist unter Erenumab 1,3-mal (PCS) bzw. 1,5-mal (MCS) so groß wie unter Topiramat (Tabelle 4-45).

Anhand der validierten und präspezifizierten 5-Punkte-Responderschwelle zeigt sich die klinisch relevante Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramat. Die ergänzend dargestellten weiteren Responderschwelen bestätigen die Überlegenheit von Erenumab mit Effekten in ähnlicher Größenordnung (Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der HER-MES-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.5 Behandlungsabbruch – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Behandlungsabbruch“

Studie	Operationalisierung
HER-MES	Informationen zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE wurden im Rahmen der UE-Dokumentation erhoben (siehe 4.3.1.3.6). Informationen zu Behandlungsabbrüchen aufgrund jeglicher Ursache wurden im Rahmen der Dokumentation zur Patientendisposition erhoben. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt Behandlungsabbruch pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> • die Inzidenz von Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE • die Inzidenz von Behandlungsabbrüchen aufgrund jeglicher Ursache.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behandlungsabbruch“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER-MES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Behandlungsabbruch“ als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Behandlungsabbruch aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramamat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Behandlungsabbruch aufgrund von UE während der doppelblinden Behandlungsphase N, n (%)	388 41 (10,6)	388 151 (38,9)	0,19 [0,13; 0,27] <0,001	0,27 [0,20; 0,37] <0,001	-0,28 [-0,34; -0,23] <0,001

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und dem Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline) als Einflussgrößen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-1.1					

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache während der doppelblinden Behandlungsphase N, n (%)	388 54 (13,9)	388 157 (40,5)	0,24 [0,17; 0,34] <0,001	0,34 [0,26; 0,45] <0,001	-0,27 [-0,33; -0,21] <0,001
KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und dem Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline) als Einflussgrößen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-1.2					

Der Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Behandlung abbrachen, ist unter der Behandlung mit Topiramate mehr als 3-mal so hoch wie unter der Behandlung mit Erenumab. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) (Tabelle 4-50).

Da der Endpunkt „Behandlungsabbruch aufgrund von UE“ der primäre Endpunkt der HER-MES-Studie war, sind die Ergebnisse hier separat dargestellt. Die Analyse der einzelnen UE, die zum Behandlungsabbruch führten, ist detailliert nach SOC und PT sowie nach Schweregrad im Abschnitt 4.3.1.3.6 dargestellt.

Auch hinsichtlich der Behandlungsabbrüche aufgrund jeglicher Ursache ist Erenumab Topiramate statistisch signifikant überlegen ($p < 0,001$). Knapp 3-mal so viele Patienten im Topiramate-Arm wie im Erenumab-Arm sind davon betroffen (Tabelle 4-51).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der HER-MES-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
HER-MES	Die Untersuchungen zu Nebenwirkungen bestanden aus dem Erfassen aller UE und aller SUE sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt ermittelt. Zudem konnten (S)UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch bemerkenswerte abnormale Werte definiert. (S)UE wurden nach MedDRA kodiert. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt UE pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> • die Inzidenz von UE insgesamt • die Inzidenz von SUE insgesamt • die Inzidenz von schweren UE insgesamt • die Inzidenz von Behandlungsabbrüchen aufgrund UE • die Inzidenz von UE nach SOC und PT sowie Schweregrad (<3 und ≥3) ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 10 % in mindestens einem Behandlungsarm liegt oder ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einem Behandlungsarm liegt. • die Inzidenz von SUE nach SOC und PT sowie Schweregrad (<3 und ≥3) ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 5 % in mindestens einem Behandlungsarm liegt oder

Studie	Operationalisierung
	○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einem Behandlungsarm liegt. • die Inzidenz von Behandlungsabbrüchen aufgrund UE nach SOC und PT sowie Schweregrad (<3 und ≥ 3) ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 5 % in mindestens einem Behandlungsarm liegt oder ○ wenn die Gesamthäufigkeit in der SOC/PT bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einem Behandlungsarm liegt • die Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach Schweregrad bzw. Einstufung als SUE • die Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach SOC und PT.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HER-MES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Gesamtraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
N'	388	388			
Jegliche UE, n (%)	338 (87,1)	361 (93,0)	0,51 [0,31; 0,83] 0,006	0,94 [0,89; 0,98] 0,006	-0,06 [-0,10; -0,02] 0,006
Jegliche SUE, n (%)	10 (2,6)	19 (4,9)	0,51 [0,24; 1,12] 0,094	0,53 [0,25; 1,12] 0,095	-0,02 [-0,05; 0,00] 0,088
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führen, n (%)	41 (10,6)	151 (38,9)	0,19 [0,13; 0,27] <0,001	0,27 [0,20; 0,37] <0,001	-0,28 [-0,34; -0,23] <0,001
Jegliche SUE, die zum Behandlungsabbruch führen, n (%)	0 (0,0)	3 (0,8)	n. b.	0,14 [0,01; 2,76] 0,198	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,082
Jegliche nicht schwere UE, n (%)	317 (81,7)	323 (83,2)	0,90 [0,62; 1,30] 0,571	0,98 [0,92; 1,05] 0,571	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,571
Jegliche schwere UE, n (%)	21 (5,4)	38 (9,8)	0,53 [0,30; 0,92] 0,023	0,55 [0,33; 0,92] 0,024	-0,04 [-0,08; -0,01] 0,021
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe als Einflussgröße. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. OR ist n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen 0 % oder 100 % in einer der beiden Behandlungsgruppen beträgt. Der Schweregrad bezieht sich auf den maximalen Schweregrad, der pro Patient beobachtet wurde. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.3.1-1.1					

Die Auswertungen der Inzidenzen von jeglichen SUE, jeglichen SUE, die zum Behandlungsabbruch führten und von jeglichen nicht schweren UE ergeben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Unter Erenumab traten statistisch signifikant weniger UE jeglichen Schweregrads und weniger schwere UE auf als unter Topiramat ($p < 0,001$). Des Weiteren brachen unter Erenumab statistisch signifikant weniger Patienten die Studienbehandlung aufgrund von UE ab im Vergleich zu Topiramat ($p < 0,001$) (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT sowie Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
N'	388	388			
Jegliche UE, n (%)	338 (87,1)	361 (93,0)	0,51 [0,31; 0,83] 0,006	0,94 [0,89; 0,98] 0,006	-0,06 [-0,10; -0,02] 0,006
Nicht schwer, n (%)	317 (81,7)	323 (83,2)	0,90 [0,62; 1,30] 0,571	0,98 [0,92; 1,05] 0,571	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,571
Schwer, n (%)	21 (5,4)	38 (9,8)	0,53 [0,30; 0,92] 0,023	0,55 [0,33; 0,92] 0,024	-0,04 [-0,08; -0,01] 0,021
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	96 (24,7)	253 (65,2)	0,18 [0,13; 0,24] <0,001	0,38 [0,31; 0,46] <0,001	-0,40 [-0,47; -0,34] <0,001
Nicht schwer, n (%)	91 (23,5)	244 (62,9)	0,18 [0,13; 0,25] 0,001	0,37 [0,31; 0,45] 0,001	-0,39 [-0,46; -0,33] 0,001
Schwer, n (%)	5 (1,3)	9 (2,3)	0,55 [0,18; 1,66] 0,287	0,56 [0,19; 1,64] 0,288	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,280
Parästhesie, n (%)	17 (4,4)	159 (41,0)	0,07 [0,04; 0,11] <0,001	0,11 [0,07; 0,17] <0,001	-0,37 [-0,42; -0,31] <0,001
Nicht schwer, n (%)	17 (4,4)	155 (39,9)	0,07 [0,04; 0,12] 0,001	0,11 [0,07; 0,18] 0,001	-0,36 [-0,41; -0,30] 0,001
Schwer, n (%)	0 (0,0)	4 (1,0)	n. b.	0,11 [0,01; 2,06] 0,140	-0,01 [-0,02; -0,00] 0,044
Aufmerksamkeitsstörungen, n (%)	18 (4,6)	63 (16,2)	0,25 [0,15; 0,43] <0,001	0,29 [0,17; 0,47] <0,001	-0,12 [-0,16; -0,07] <0,001
Nicht schwer, n (%)	17 (4,4)	61 (15,7)	0,25 [0,14; 0,43] 0,001	0,28 [0,17; 0,47] 0,001	-0,11 [-0,15; -0,07] 0,001
Schwer, n (%)	1 (0,3)	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,52] 0,571	0,50 [0,05; 5,49] 0,571	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,563

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Schwindelgefühl, n (%)	28 (7,2)	60 (15,5)	0,43 [0,26; 0,68] <0,001	0,47 [0,30; 0,71] <0,001	-0,08 [-0,13; -0,04] <0,001
Nicht schwer, n (%)	27 (7,0)	58 (14,9)	0,43 [0,26; 0,69] <0,001	0,47 [0,30; 0,72] <0,001	-0,08 [-0,12; -0,04] <0,001
Schwer, n (%)	1 (0,3)	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,52] 0,571	0,50 [0,05; 5,49] 0,571	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,563
Geschmacksstörung, n (%)	0 (0,0)	26 (6,7)	n. b.	0,02 [0,00; 0,31] 0,005	-0,07 [-0,09; -0,04] <0,001
Nicht schwer, n (%)	0 (0,0)	26 (6,7)	n. b.	0,02 [0,00; 0,31] 0,005	-0,07 [-0,09; -0,04] <0,001
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Dysgeusie, n (%)	3 (0,8)	23 (5,9)	0,12 [0,04; 0,42] <0,001	0,13 [0,04; 0,43] <0,001	-0,05 [-0,08; -0,03] <0,001
Nicht schwer, n (%)	3 (0,8)	23 (5,9)	0,12 [0,04; 0,42] <0,001	0,13 [0,04; 0,43] <0,001	-0,05 [-0,08; -0,03] <0,001
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Kopfschmerzen, n (%)	6 (1,5)	13 (3,4)	0,45 [0,17; 1,20] 0,113	0,46 [0,18; 1,20] 0,113	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,103
Nicht schwer, n (%)	6 (1,5)	13 (3,4)	0,45 [0,17; 1,20] 0,113	0,46 [0,18; 1,20] 0,113	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,103
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Hypoästhesie, n (%)	3 (0,8)	13 (3,4)	0,22 [0,06; 0,80] 0,021	0,23 [0,07; 0,80] 0,021	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,011
Nicht schwer, n (%)	3 (0,8)	12 (3,1)	0,24 [0,07; 0,87] 0,030	0,25 [0,07; 0,88] 0,031	-0,02 [-0,04; -0,00] 0,019
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Aphasie, n (%)	2 (0,5)	11 (2,8)	0,18 [0,04; 0,81] 0,025	0,18 [0,04; 0,81] 0,026	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,011
Nicht schwer, n (%)	2 (0,5)	11 (2,8)	0,18 [0,04; 0,81] 0,025	0,18 [0,04; 0,81] 0,026	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,011
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Erinnerungsvermögen eingeschränkt, n (%)	1 (0,3)	10 (2,6)	0,10 [0,01; 0,77] 0,027	0,10 [0,01; 0,78] 0,028	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,006
Nicht schwer, n (%)	1 (0,3)	10 (2,6)	0,10 [0,01; 0,77] 0,027	0,10 [0,01; 0,78] 0,028	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,006
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	199 (51,3)	185 (47,7)	1,16 [0,87; 1,53] 0,315	1,08 [0,93; 1,24] 0,315	0,04 [-0,03; 0,11] 0,314
Nicht schwer, n (%)	198 (51,0)	179 (46,1)	1,22 [0,92; 1,61] 0,173	1,11 [0,96; 1,28] 0,173	0,05 [-0,02; 0,12] 0,172
Schwer, n (%)	1 (0,3)	6 (1,5)	0,16 [0,02; 1,37] 0,095	0,17 [0,02; 1,38] 0,096	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,057
Nasopharyngitis, n (%)	145 (37,4)	150 (38,7)	0,95 [0,71; 1,27] 0,712	0,97 [0,81; 1,16] 0,712	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,712
Nicht schwer, n (%)	144 (37,1)	148 (38,1)	0,96 [0,72; 1,28] 0,767	0,97 [0,81; 1,17] 0,767	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,767
Schwer, n (%)	1 (0,3)	2 (0,5)	0,50 [0,05; 5,52] 0,571	0,50 [0,05; 5,49] 0,571	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,563
Gastroenteritis, n (%)	14 (3,6)	8 (2,1)	1,78 [0,74; 4,29] 0,200	1,75 [0,74; 4,12] 0,201	0,02 [-0,01; 0,04] 0,194
Nicht schwer, n (%)	14 (3,6)	8 (2,1)	1,78 [0,74; 4,29] 0,200	1,75 [0,74; 4,12] 0,201	0,02 [-0,01; 0,04] 0,194
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Bronchitis, n (%)	10 (2,6)	11 (2,8)	0,91 [0,38; 2,16] 0,825	0,91 [0,39; 2,12] 0,825	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,825
Nicht schwer, n (%)	10 (2,6)	11 (2,8)	0,91 [0,38; 2,16] 0,825	0,91 [0,39; 2,12] 0,825	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,825
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Gastrointestinalinfektion, n (%)	4 (1,0)	11 (2,8)	0,36 [0,11; 1,13] 0,080	0,36 [0,12; 1,13] 0,081	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,067
Nicht schwer, n (%)	4 (1,0)	10 (2,6)	0,39 [0,12; 1,27] 0,118	0,40 [0,13; 1,26] 0,119	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,105
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Sinusitis, n (%)	11 (2,8)	3 (0,8)	3,74 [1,04; 13,53] 0,044	3,67 [1,03; 13,04] 0,045	0,02 [0,00; 0,04] 0,030
Nicht schwer, n (%)	11 (2,8)	3 (0,8)	3,74 [1,04; 13,53] 0,044	3,67 [1,03; 13,04] 0,045	0,02 [0,00; 0,04] 0,030
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Zystitis, n (%)	10 (2,6)	10 (2,6)	1,00 [0,41; 2,43] 1,000	1,00 [0,42; 2,38] 1,000	0,00 [-0,02; 0,02] 1,000
Nicht schwer, n (%)	10 (2,6)	10 (2,6)	1,00 [0,41; 2,43] 1,000	1,00 [0,42; 2,38] 1,000	0,00 [-0,02; 0,02] 1,000
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	146 (37,6)	147 (37,9)	0,99 [0,74; 1,32] 0,941	0,99 [0,83; 1,19] 0,941	-0,00 [-0,07; 0,07] 0,941
Nicht schwer, n (%)	143 (36,9)	143 (36,9)	1,00 [0,75; 1,34] 1,000	1,00 [0,83; 1,20] 1,000	0,00 [-0,07; 0,07] 1,000
Schwer, n (%)	3 (0,8)	4 (1,0)	0,75 [0,17; 3,36] 0,705	0,75 [0,17; 3,33] 0,705	-0,00 [-0,02; 0,01] 0,704

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Übelkeit, n (%)	36 (9,3)	71 (18,3)	0,46 [0,30; 0,70] <0,001	0,51 [0,35; 0,74] <0,001	-0,09 [-0,14; -0,04] <0,001
Nicht schwer, n (%)	35 (9,0)	70 (18,0)	0,45 [0,29; 0,69] <0,001	0,50 [0,34; 0,73] <0,001	-0,09 [-0,14; -0,04] <0,001
Schwer, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	1,00 [0,06; 16,04] 1,000	1,00 [0,06; 15,93] 1,000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,000
Obstipation, n (%)	48 (12,4)	12 (3,1)	4,42 [2,31; 8,47] <0,001	4,00 [2,16; 7,41] <0,001	0,09 [0,06; 0,13] <0,001
Nicht schwer, n (%)	48 (12,4)	12 (3,1)	4,42 [2,31; 8,47] <0,001	4,00 [2,16; 7,41] <0,001	0,09 [0,06; 0,13] <0,001
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Diarrhö, n (%)	20 (5,2)	29 (7,5)	0,67 [0,37; 1,21] 0,186	0,69 [0,40; 1,20] 0,187	-0,02 [-0,06; 0,01] 0,184
Nicht schwer, n (%)	20 (5,2)	28 (7,2)	0,70 [0,39; 1,26] 0,235	0,71 [0,41; 1,25] 0,236	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,233
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Schmerzen Oberbauch, n (%)	22 (5,7)	23 (5,9)	0,95 [0,52; 1,74] 0,878	0,96 [0,54; 1,69] 0,878	-0,00 [-0,04; 0,03] 0,878
Nicht schwer, n (%)	22 (5,7)	22 (5,7)	1,00 [0,54; 1,84] 1,000	1,00 [0,56; 1,78] 1,000	0,00 [-0,03; 0,03] 1,000
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Mundtrockenheit, n (%)	8 (2,1)	19 (4,9)	0,41 [0,18; 0,95] 0,037	0,42 [0,19; 0,95] 0,037	-0,03 [-0,05; -0,00] 0,031
Nicht schwer, n (%)	8 (2,1)	18 (4,6)	0,43 [0,19; 1,01] 0,052	0,44 [0,20; 1,01] 0,053	-0,03 [-0,05; -0,00] 0,046
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Dyspepsie, n (%)	12 (3,1)	11 (2,8)	1,09 [0,48; 2,51] 0,832	1,09 [0,49; 2,44] 0,832	0,00 [-0,02; 0,03] 0,832
Nicht schwer, n (%)	12 (3,1)	11 (2,8)	1,09 [0,48; 2,51] 0,832	1,09 [0,49; 2,44] 0,832	0,00 [-0,02; 0,03] 0,832
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Erbrechen, n (%)	9 (2,3)	11 (2,8)	0,81 [0,33; 1,99] 0,651	0,82 [0,34; 1,95] 0,651	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,650
Nicht schwer, n (%)	9 (2,3)	11 (2,8)	0,81 [0,33; 1,99] 0,651	0,82 [0,34; 1,95] 0,651	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,650
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	72 (18,6)	114 (29,4)	0,55 [0,39; 0,77] <0,001	0,63 [0,49; 0,82] <0,001	-0,11 [-0,17; -0,05] <0,001
Nicht schwer, n (%)	70 (18,0)	111 (28,6)	0,55 [0,39; 0,77] <0,001	0,63 [0,48; 0,82] <0,001	-0,11 [-0,16; -0,05] <0,001
Schwer, n (%)	2 (0,5)	3 (0,8)	0,67 [0,11; 4,00] 0,656	0,67 [0,11; 3,97] 0,656	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,654
Schlafstörung, n (%)	20 (5,2)	8 (2,1)	2,58 [1,12; 5,93] 0,026	2,50 [1,11; 5,61] 0,026	0,03 [0,00; 0,06] 0,020
Nicht schwer, n (%)	20 (5,2)	8 (2,1)	2,58 [1,12; 5,93] 0,026	2,50 [1,11; 5,61] 0,026	0,03 [0,00; 0,06] 0,020
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Depression, n (%)	11 (2,8)	19 (4,9)	0,57 [0,27; 1,21] 0,141	0,58 [0,28; 1,20] 0,142	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,136
Nicht schwer, n (%)	11 (2,8)	18 (4,6)	0,60 [0,28; 1,29] 0,190	0,61 [0,29; 1,28] 0,190	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,185
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Reizbarkeit, n (%)	5 (1,3)	19 (4,9)	0,25 [0,09; 0,69] 0,007	0,26 [0,10; 0,70] 0,007	-0,04 [-0,06; -0,01] 0,004
Nicht schwer, n (%)	5 (1,3)	19 (4,9)	0,25 [0,09; 0,69] 0,007	0,26 [0,10; 0,70] 0,007	-0,04 [-0,06; -0,01] 0,004
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Stimmungsschwankungen, n (%)	10 (2,6)	16 (4,1)	0,62 [0,28; 1,37] 0,235	0,63 [0,29; 1,36] 0,236	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,231
Nicht schwer, n (%)	10 (2,6)	16 (4,1)	0,62 [0,28; 1,37] 0,235	0,63 [0,29; 1,36] 0,236	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,231
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Depressive Verstimmung, n (%)	2 (0,5)	15 (3,9)	0,13 [0,03; 0,57] 0,007	0,13 [0,03; 0,58] 0,007	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,001
Nicht schwer, n (%)	2 (0,5)	14 (3,6)	0,14 [0,03; 0,61] 0,009	0,14 [0,03; 0,62] 0,010	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,002
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Schlaflosigkeit, n (%)	8 (2,1)	13 (3,4)	0,61 [0,25; 1,48] 0,273	0,62 [0,26; 1,47] 0,274	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,268
Nicht schwer, n (%)	8 (2,1)	13 (3,4)	0,61 [0,25; 1,48] 0,273	0,62 [0,26; 1,47] 0,274	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,268
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Unruhe, n (%)	4 (1,0)	11 (2,8)	0,36 [0,11; 1,13] 0,080	0,36 [0,12; 1,13] 0,081	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,067
Nicht schwer, n (%)	4 (1,0)	10 (2,6)	0,39 [0,12; 1,27] 0,118	0,40 [0,13; 1,26] 0,119	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,105
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	77 (19,8)	103 (26,5)	0,69 [0,49; 0,96] 0,027	0,75 [0,58; 0,97] 0,028	-0,07 [-0,13; -0,01] 0,027
Nicht schwer, n (%)	73 (18,8)	98 (25,3)	0,69 [0,49; 0,97] 0,031	0,74 [0,57; 0,97] 0,031	-0,06 [-0,12; -0,01] 0,030
Schwer, n (%)	4 (1,0)	5 (1,3)	0,80 [0,21; 2,99] 0,738	0,80 [0,22; 2,96] 0,738	-0,00 [-0,02; 0,01] 0,737
Ermüdung, n (%)	44 (11,3)	74 (19,1)	0,54 [0,36; 0,81] 0,003	0,59 [0,42; 0,84] 0,003	-0,08 [-0,13; -0,03] 0,003
Nicht schwer, n (%)	40 (10,3)	69 (17,8)	0,53 [0,35; 0,81] 0,003	0,58 [0,40; 0,83] 0,003	-0,07 [-0,12; -0,03] 0,003
Schwer, n (%)	4 (1,0)	5 (1,3)	0,80 [0,21; 2,99] 0,738	0,80 [0,22; 2,96] 0,738	-0,00 [-0,02; 0,01] 0,737
Grippeähnliche Erkrankung, n (%)	3 (0,8)	11 (2,8)	0,27 [0,07; 0,96] 0,044	0,27 [0,08; 0,97] 0,045	-0,02 [-0,04; -0,00] 0,030
Nicht schwer, n (%)	3 (0,8)	11 (2,8)	0,27 [0,07; 0,96] 0,044	0,27 [0,08; 0,97] 0,045	-0,02 [-0,04; -0,00] 0,030
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Sklelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen, n (%)	64 (16,5)	61 (15,7)	1,06 [0,72; 1,55] 0,770	1,05 [0,76; 1,45] 0,770	0,01 [-0,04; 0,06] 0,770
Nicht schwer, n (%)	61 (15,7)	58 (14,9)	1,06 [0,72; 1,57] 0,765	1,05 [0,76; 1,46] 0,765	0,01 [-0,04; 0,06] 0,765
Schwer, n (%)	3 (0,8)	3 (0,8)	1,00 [0,20; 4,99] 1,000	1,00 [0,20; 4,92] 1,000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,000
Rückenschmerzen, n (%)	21 (5,4)	20 (5,2)	1,05 [0,56; 1,98] 0,873	1,05 [0,58; 1,91] 0,873	0,00 [-0,03; 0,03] 0,873
Nicht schwer, n (%)	19 (4,9)	20 (5,2)	0,95 [0,50; 1,80] 0,870	0,95 [0,52; 1,75] 0,870	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,869
Schwer, n (%)	2 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	5,00 [0,24; 103,81] 0,298	0,01 [-0,00; 0,01] 0,156

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	12 (3,1)	49 (12,6)	0,22 [0,12; 0,42] <0,001	0,24 [0,13; 0,45] <0,001	-0,10 [-0,13; -0,06] <0,001
Nicht schwer, n (%)	12 (3,1)	48 (12,4)	0,23 [0,12; 0,43] <0,001	0,25 [0,13; 0,46] <0,001	-0,09 [-0,13; -0,06] <0,001
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Appetit vermindert, n (%)	8 (2,1)	40 (10,3)	0,18 [0,08; 0,40] <0,001	0,20 [0,09; 0,42] <0,001	-0,08 [-0,12; -0,05] <0,001
Nicht schwer, n (%)	8 (2,1)	39 (10,1)	0,19 [0,09; 0,41] <0,001	0,21 [0,10; 0,43] <0,001	-0,08 [-0,11; -0,05] <0,001
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	35 (9,0)	45 (11,6)	0,76 [0,47; 1,20] 0,239	0,78 [0,51; 1,18] 0,239	-0,03 [-0,07; 0,02] 0,237
Nicht schwer, n (%)	35 (9,0)	43 (11,1)	0,80 [0,50; 1,27] 0,340	0,81 [0,53; 1,24] 0,341	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,339
Schwer, n (%)	0 (0,0)	2 (0,5)	n. b.	0,20 [0,01; 4,15] 0,298	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,156
Husten, n (%)	6 (1,5)	16 (4,1)	0,37 [0,14; 0,94] 0,037	0,38 [0,15; 0,95] 0,038	-0,03 [-0,05; -0,00] 0,030
Nicht schwer, n (%)	6 (1,5)	15 (3,9)	0,39 [0,15; 1,02] 0,054	0,40 [0,16; 1,02] 0,055	-0,02 [-0,05; -0,00] 0,046
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Schmerzen im Oropharynx, n (%)	14 (3,6)	10 (2,6)	1,41 [0,62; 3,23] 0,409	1,40 [0,63; 3,11] 0,409	0,01 [-0,01; 0,03] 0,407
Nicht schwer, n (%)	14 (3,6)	10 (2,6)	1,41 [0,62; 3,23] 0,409	1,40 [0,63; 3,11] 0,409	0,01 [-0,01; 0,03] 0,407
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Untersuchungen, n (%)	26 (6,7)	42 (10,8)	0,59 [0,36; 0,99] 0,044	0,62 [0,39; 0,99] 0,045	-0,04 [-0,08; -0,00] 0,042
Nicht schwer, n (%)	26 (6,7)	41 (10,6)	0,61 [0,36; 1,02] 0,057	0,63 [0,40; 1,02] 0,058	-0,04 [-0,08; 0,00] 0,055
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Gewicht erniedrigt, n (%)	5 (1,3)	23 (5,9)	0,21 [0,08; 0,55] 0,002	0,22 [0,08; 0,57] 0,002	-0,05 [-0,07; -0,02] <0,001
Nicht schwer, n (%)	5 (1,3)	22 (5,7)	0,22 [0,08; 0,58] 0,002	0,23 [0,09; 0,59] 0,003	-0,04 [-0,07; -0,02] <0,001
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	40 (10,3)	33 (8,5)	1,24 [0,76; 2,01] 0,390	1,21 [0,78; 1,88] 0,390	0,02 [-0,02; 0,06] 0,389
Nicht schwer, n (%)	39 (10,1)	32 (8,2)	1,24 [0,76; 2,03] 0,384	1,22 [0,78; 1,90] 0,384	0,02 [-0,02; 0,06] 0,383
Schwer, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	1,00 [0,06; 16,04] 1,000	1,00 [0,06; 15,93] 1,000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,000
Pruritus, n (%)	13 (3,4)	6 (1,5)	2,21 [0,83; 5,87] 0,113	2,17 [0,83; 5,64] 0,113	0,02 [-0,00; 0,04] 0,103
Nicht schwer, n (%)	13 (3,4)	6 (1,5)	2,21 [0,83; 5,87] 0,113	2,17 [0,83; 5,64] 0,113	0,02 [-0,00; 0,04] 0,103
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	31 (8,0)	33 (8,5)	0,93 [0,56; 1,56] 0,794	0,94 [0,59; 1,50] 0,794	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,794
Nicht schwer, n (%)	29 (7,5)	28 (7,2)	1,04 [0,61; 1,78] 0,891	1,04 [0,63; 1,71] 0,891	0,00 [-0,03; 0,04] 0,891
Schwer, n (%)	2 (0,5)	5 (1,3)	0,40 [0,08; 2,06] 0,271	0,40 [0,08; 2,05] 0,272	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,254

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Vertigo, n (%)	20 (5,2)	24 (6,2)	0,82 [0,45; 1,52] 0,535	0,83 [0,47; 1,48] 0,535	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,535
Nicht schwer, n (%)	18 (4,6)	19 (4,9)	0,94 [0,49; 1,83] 0,866	0,95 [0,50; 1,78] 0,866	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,866
Schwer, n (%)	2 (0,5)	5 (1,3)	0,40 [0,08; 2,06] 0,271	0,40 [0,08; 2,05] 0,272	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,254
Augenerkrankungen, n (%)	12 (3,1)	32 (8,2)	0,36 [0,18; 0,70] 0,003	0,38 [0,20; 0,72] 0,003	-0,05 [-0,08; -0,02] 0,002
Nicht schwer, n (%)	12 (3,1)	30 (7,7)	0,38 [0,19; 0,76] 0,006	0,40 [0,21; 0,77] 0,006	-0,05 [-0,08; -0,01] 0,004
Schwer, n (%)	0 (0,0)	2 (0,5)	n. b.	0,20 [0,01; 4,15] 0,298	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,156
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	27 (7,0)	31 (8,0)	0,86 [0,50; 1,47] 0,585	0,87 [0,53; 1,43] 0,585	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,585
Nicht schwer, n (%)	25 (6,4)	30 (7,7)	0,82 [0,47; 1,43] 0,485	0,83 [0,50; 1,39] 0,485	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,484
Schwer, n (%)	2 (0,5)	1 (0,3)	2,01 [0,18; 22,21] 0,571	2,00 [0,18; 21,97] 0,571	0,00 [-0,01; 0,01] 0,563
Herzerkrankungen, n (%)	12 (3,1)	20 (5,2)	0,59 [0,28; 1,22] 0,153	0,60 [0,30; 1,21] 0,154	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,148
Nicht schwer, n (%)	12 (3,1)	19 (4,9)	0,62 [0,30; 1,30] 0,203	0,63 [0,31; 1,28] 0,204	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,199
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Gefäßerkrankungen, n (%)	16 (4,1)	19 (4,9)	0,84 [0,42; 1,65] 0,604	0,84 [0,44; 1,61] 0,604	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,604
Nicht schwer, n (%)	16 (4,1)	19 (4,9)	0,84 [0,42; 1,65] 0,604	0,84 [0,44; 1,61] 0,604	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,604
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)	15 (3,9)	17 (4,4)	0,88 [0,43; 1,78] 0,718	0,88 [0,45; 1,74] 0,718	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,718
Nicht schwer, n (%)	14 (3,6)	17 (4,4)	0,82 [0,40; 1,68] 0,583	0,82 [0,41; 1,65] 0,583	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,582
Schwer, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	n. b.	3,00 [0,12; 73,42] 0,501	0,00 [-0,00; 0,01] 0,317
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	5 (1,3)	10 (2,6)	0,49 [0,17; 1,46] 0,201	0,50 [0,17; 1,45] 0,202	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,192
Nicht schwer, n (%)	5 (1,3)	8 (2,1)	0,62 [0,20; 1,91] 0,406	0,63 [0,21; 1,89] 0,406	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,401
Schwer, n (%)	0 (0,0)	2 (0,5)	n. b.	0,20 [0,01; 4,15] 0,298	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,156
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	4 (1,0)	10 (2,6)	0,39 [0,12; 1,27] 0,118	0,40 [0,13; 1,26] 0,119	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,105
Nicht schwer, n (%)	4 (1,0)	10 (2,6)	0,39 [0,12; 1,27] 0,118	0,40 [0,13; 1,26] 0,119	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,105
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis

OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe als Einflussgröße.

RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik.

OR ist n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen 0 % oder 100% in einer der beiden Behandlungsgruppen beträgt.

RR und RD sind n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen 0 % oder 100 % in beiden Behandlungsgruppen beträgt.

Die Tabelle zeigt Systemorganklassen (grau) Preferred Terms (weiß) mit einer Prävalenz ≥ 10 % oder einer Prävalenz ≥ 10 Patienten UND ≥ 1 % in mindestens einem Behandlungsarm. Der Schweregrad bezieht sich auf den maximalen Schweregrad, der pro Patient beobachtet wurde.

Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.3.1-2.1

Die Auswertungen der UE nach SOC, PT und Schweregrad (Tabelle 4-55) zeigen, dass Erenumab im Vergleich zu Topiramat bei sechs UE nach SOC und bei 17 UE nach PT statistisch signifikant überlegen ist. Topiramat ist hingegen bei insgesamt drei UE nach PT im Vergleich zu Erenumab statistisch signifikant überlegen.

Bei den folgenden UE nach SOC ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für Erenumab:

- *Erkrankungen des Nervensystems*
- *Psychiatrische Erkrankungen*
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*
- *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*
- *Untersuchungen*
- *Augenerkrankungen*

Bei den folgenden UE nach PT ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für Erenumab:

PT unter SOC *Erkrankungen des Nervensystems*

- Parästhesie
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Schwindelgefühl
- Geschmacksstörung
- Dysgeusie
- Hypoästhesie
- Aphasie
- Erinnerungsvermögen eingeschränkt

PT unter SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

- Übelkeit
- Mundtrockenheit

PT unter SOC *Psychiatrische Erkrankungen*

- Reizbarkeit
- Depressive Verstimmung

PT unter SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Ermüdung
- Grippeähnliche Erkrankung

PT unter SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

- Appetit vermindert

PT unter SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

- Husten

PT unter SOC *Untersuchungen*

- Gewicht erniedrigt

Bei den folgenden UE nach PT ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für Topiramat:

PT unter SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

- Sinusitis

PT unter SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

- Obstipation

PT unter SOC *Psychiatrische Erkrankungen*

- Schlafstörungen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz von Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE nach SOC und PT sowie Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
N'	388	388			
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führen, n (%)	41 (10,6)	151 (38,9)	0,19 [0,13; 0,27] <0,001	0,27 [0,20; 0,37] <0,001	-0,28 [-0,34; -0,23] <0,001
Nicht schwer, n (%)	34 (8,8)	133 (34,3)	0,18 [0,12; 0,28] <0,001	0,26 [0,18; 0,36] <0,001	-0,26 [-0,31; -0,20] <0,001
Schwer, n (%)	7 (1,8)	18 (4,6)	0,38 [0,16; 0,91] 0,031	0,39 [0,16; 0,92] 0,032	-0,03 [-0,05; -0,00] 0,025
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	16 (4,1)	91 (23,5)	0,14 [0,08; 0,24] <0,001	0,18 [0,11; 0,29] <0,001	-0,19 [-0,24; -0,15] <0,001
Nicht schwer, n (%)	13 (3,4)	85 (21,9)	0,12 [0,07; 0,23] <0,001	0,15 [0,09; 0,27] <0,001	-0,19 [-0,23; -0,14] <0,001
Schwer, n (%)	3 (0,8)	6 (1,5)	0,50 [0,12; 2,00] 0,324	0,50 [0,13; 1,99] 0,324	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,314
Parästhesie, n (%)	0 (0,0)	38 (9,8)	n. b.	0,01 [0,00; 0,21] 0,002	-0,10 [-0,13; -0,07] <0,001
Nicht schwer, n (%)	0 (0,0)	35 (9,0)	n. b.	0,01 [0,00; 0,23] 0,003	-0,09 [-0,12; -0,06] <0,001
Schwer, n (%)	0 (0,0)	3 (0,8)	n. b.	0,14 [0,01; 2,76] 0,198	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,082

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Aufmerksamkeits- störungen, n (%)	7 (1,8)	36 (9,3)	0,18 [0,08; 0,41] <0,001	0,19 [0,09; 0,43] <0,001	-0,07 [-0,11; -0,04] <0,001
Nicht schwer, n (%)	6 (1,5)	35 (9,0)	0,16 [0,07; 0,38] <0,001	0,17 [0,07; 0,40] <0,001	-0,07 [-0,11; -0,04] <0,001
Schwer, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	1,00 [0,06; 16,04] 1,000	1,00 [0,06; 15,93] 1,000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,000
Schwindelgefühl, n (%)	4 (1,0)	21 (5,4)	0,18 [0,06; 0,54] 0,002	0,19 [0,07; 0,55] 0,002	-0,04 [-0,07; -0,02] <0,001
Nicht schwer, n (%)	3 (0,8)	20 (5,2)	0,14 [0,04; 0,49] 0,002	0,15 [0,04; 0,50] 0,002	-0,04 [-0,07; -0,02] <0,001
Schwer, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	1,00 [0,06; 16,04] 1,000	1,00 [0,06; 15,93] 1,000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,000
Dysgeusie, n (%)	0 (0,0)	10 (2,6)	n. b.	0,05 [0,00; 0,81] 0,035	-0,03 [-0,04; -0,01] 0,001
Nicht schwer, n (%)	0 (0,0)	10 (2,6)	n. b.	0,05 [0,00; 0,81] 0,035	-0,03 [-0,04; -0,01] 0,001
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	15 (3,9)	54 (13,9)	0,25 [0,14; 0,45] <0,001	0,28 [0,16; 0,48] <0,001	-0,10 [-0,14; -0,06] <0,001
Nicht schwer, n (%)	14 (3,6)	51 (13,1)	0,25 [0,13; 0,45] <0,001	0,27 [0,15; 0,49] <0,001	-0,10 [-0,13; -0,06] <0,001
Schwer, n (%)	1 (0,3)	3 (0,8)	0,33 [0,03; 3,20] 0,340	0,33 [0,03; 3,19] 0,340	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,316
Depression, n (%)	3 (0,8)	14 (3,6)	0,21 [0,06; 0,73] 0,014	0,21 [0,06; 0,74] 0,015	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,007
Nicht schwer, n (%)	3 (0,8)	13 (3,4)	0,22 [0,06; 0,80] 0,021	0,23 [0,07; 0,80] 0,021	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,011
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Reizbarkeit, n (%)	0 (0,0)	10 (2,6)	n. b.	0,05 [0,00; 0,81] 0,035	-0,03 [-0,04; -0,01] 0,001
Nicht schwer, n (%)	0 (0,0)	10 (2,6)	n. b.	0,05 [0,00; 0,81] 0,035	-0,03 [-0,04; -0,01] 0,001
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	13 (3,4)	43 (11,1)	0,28 [0,15; 0,53] <0,001	0,30 [0,17; 0,55] <0,001	-0,08 [-0,11; -0,04] <0,001
Nicht schwer, n (%)	12 (3,1)	42 (10,8)	0,26 [0,14; 0,51] <0,001	0,29 [0,15; 0,53] <0,001	-0,08 [-0,11; -0,04] <0,001
Schwer, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	1,00 [0,06; 16,04] 1,000	1,00 [0,06; 15,93] 1,000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,000
Übelkeit, n (%)	8 (2,1)	26 (6,7)	0,29 [0,13; 0,66] 0,003	0,31 [0,14; 0,67] 0,003	-0,05 [-0,08; -0,02] 0,001
Nicht schwer, n (%)	7 (1,8)	25 (6,4)	0,27 [0,11; 0,62] 0,002	0,28 [0,12; 0,64] 0,003	-0,05 [-0,07; -0,02] 0,001
Schwer, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	1,00 [0,06; 16,04] 1,000	1,00 [0,06; 15,93] 1,000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	10 (2,6)	37 (9,5)	0,25 [0,12; 0,51] <0,001	0,27 [0,14; 0,54] <0,001	-0,07 [-0,10; -0,04] <0,001
Nicht schwer, n (%)	8 (2,1)	34 (8,8)	0,22 [0,10; 0,48] <0,001	0,24 [0,11; 0,50] <0,001	-0,07 [-0,10; -0,04] <0,001
Schwer, n (%)	2 (0,5)	3 (0,8)	0,67 [0,11; 4,00] 0,656	0,67 [0,11; 3,97] 0,656	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,654
Ermüdung, n (%)	9 (2,3)	29 (7,5)	0,29 [0,14; 0,63] 0,002	0,31 [0,15; 0,65] 0,002	-0,05 [-0,08; -0,02] <0,001
Nicht schwer, n (%)	7 (1,8)	26 (6,7)	0,26 [0,11; 0,60] 0,002	0,27 [0,12; 0,61] 0,002	-0,05 [-0,08; -0,02] <0,001
Schwer, n (%)	2 (0,5)	3 (0,8)	0,67 [0,11; 4,00] 0,656	0,67 [0,11; 3,97] 0,656	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,654

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	5 (1,3)	14 (3,6)	0,35 [0,12; 0,98] 0,045	0,36 [0,13; 0,98] 0,046	-0,02 [-0,04; -0,00] 0,036
Nicht schwer, n (%)	4 (1,0)	11 (2,8)	0,36 [0,11; 1,13] 0,080	0,36 [0,12; 1,13] 0,081	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,067
Schwer, n (%)	1 (0,3)	3 (0,8)	0,33 [0,03; 3,20] 0,340	0,33 [0,03; 3,19] 0,340	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,316
Vertigo, n (%)	4 (1,0)	13 (3,4)	0,30 [0,10; 0,93] 0,037	0,31 [0,10; 0,94] 0,038	-0,02 [-0,04; -0,00] 0,027
Nicht schwer, n (%)	3 (0,8)	10 (2,6)	0,29 [0,08; 1,08] 0,065	0,30 [0,08; 1,08] 0,066	-0,02 [-0,04; -0,00] 0,050
Schwer, n (%)	1 (0,3)	3 (0,8)	0,33 [0,03; 3,20] 0,340	0,33 [0,03; 3,19] 0,340	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,316
Augenerkrankungen, n (%)	2 (0,5)	10 (2,6)	0,20 [0,04; 0,90] 0,036	0,20 [0,04; 0,91] 0,037	-0,02 [-0,04; -0,00] 0,020
Nicht schwer, n (%)	2 (0,5)	9 (2,3)	0,22 [0,05; 1,02] 0,052	0,22 [0,05; 1,02] 0,053	-0,02 [-0,03; -0,00] 0,033
Schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317

KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis

OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe als Einflussgröße.

RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik.

OR ist n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen 0 % oder 100 % in einer der beiden Behandlungsgruppen beträgt.

RR und RD sind n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen 0 % oder 100 % in beiden Behandlungsgruppen beträgt.

Die Tabelle zeigt Systemorganklassen (grau) Preferred Terms (weiß) mit einer Prävalenz ≥ 5 % oder einer Prävalenz ≥ 10 Patienten UND ≥ 1 % in mindestens einem Behandlungssarm. Der Schweregrad bezieht sich auf den maximalen Schweregrad, der pro Patient beobachtet wurde.

Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.3.1-2.3

Die Auswertungen der UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC, PT und Schweregrad (Tabelle 4-56), zeigen, dass unter Topiramate statistisch signifikant mehr Patienten die Studie aufgrund von jeglichen UE abgebrochen haben als unter Erenumab (siehe auch primärer Studienendpunkt Behandlungsabbruch in Abschnitt 4.3.1.3.5).

Nach SOC- und PT-Klassifizierung hat kein UE unter Erenumab signifikant häufiger zum Behandlungsabbruch geführt als unter Topiramate.

Aufgrund der folgenden UE nach SOC haben statistisch signifikant mehr Patienten unter Topiramate die Behandlung abgebrochen:

- *Erkrankungen des Nervensystems*
- *Psychiatrische Erkrankungen*
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*
- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*
- *Augenerkrankungen*

Aufgrund der folgenden UE nach PT haben statistisch signifikant mehr Patienten unter Topiramate die Behandlung abgebrochen:

PT unter SOC *Erkrankungen des Nervensystems*

- Parästhesie
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Schwindelgefühl
- Dysgeusie

PT unter SOC *Psychiatrische Erkrankungen*

- Depression
- Reizbarkeit

PT unter SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

- Übelkeit

PT unter SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Ermüdung

PT unter SOC *Erkrankungen des Ohrs und der Labyrinths*

- Vertigo

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
N'	388	388			
Jegliche SUE, n (%)	10 (2,6)	19 (4,9)	0,51 [0,24; 1,12] 0,094	0,53 [0,25; 1,12] 0,095	-0,02 [-0,05; 0,00] 0,088
Nicht schwer, n (%)	3 (0,8)	11 (2,8)	0,27 [0,07; 0,96] 0,044	0,27 [0,08; 0,97] 0,045	-0,02 [-0,04; -0,00] 0,030
Schwer, n (%)	7 (1,8)	8 (2,1)	0,87 [0,31; 2,43] 0,794	0,88 [0,32; 2,39] 0,794	-0,00 [-0,02; 0,02] 0,794
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis OR stammt aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe als Einflussgröße. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Der Schweregrad bezieht sich auf den maximalen Schweregrad, der pro Patient beobachtet wurde. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.3.1-2.6					

Unter Erenumab traten statistisch signifikant weniger nicht schwere SUE auf als unter Topiramat. Bei den schweren SUE und jeglichen SUE ohne Betrachtung des Schweregrads ergeben sich keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-57).

SUE nach SOC und PT sind in Tabelle 4-57 nicht dargestellt, da die Prävalenzen zu niedrig sind und nicht den Vorgaben aus Tabelle 4-52 entsprechen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt SUE, die zum Behandlungsabbruch führten nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
N'	388	388			
Jegliche SUE, die zum Behandlungsabbruch führten, n (%)	0 (0,0)	3 (0,8)	n. b.	0,14 [0,01; 2,76] 0,198	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,082
Nicht schwer, n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)	n. b.	0,33 [0,01; 8,16] 0,501	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,317
Schwer, n (%)	0 (0,0)	2 (0,5)	n. b.	0,20 [0,01; 4,15] 0,298	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,156
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis OR wird aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe als Einflussgröße gewonnen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. OR ist n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen 0 % oder 100 % in einer der beiden Behandlungsgruppen beträgt. Der Schweregrad bezieht sich auf den maximalen Schweregrad, der pro Patient beobachtet wurde. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.3.1-2.8					

Unter Erenumab brachen keine Patienten die Behandlung aufgrund von SUE ab. Wohingegen unter Topiramat ein Patient aufgrund eines nicht schweren und zwei Patienten aufgrund eines schweren SUE die Behandlung abbrachen. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen sind hierbei statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-58).

Behandlungsabbrüche aufgrund von SUE nach SOC und PT sind in Tabelle 4-58 nicht dargestellt, da die Prävalenzen zu niedrig sind und nicht den Vorgaben aus Tabelle 4-52 entsprechen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
N'	388	388			
Ischämische Herzkrankheit, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Ischämische Gefäß- erkrankungen des zentralen Nervensystems, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Hypertonie, n (%)	9 (2,3)	12 (3,1)	0,74 [0,31; 1,79] 0,508	0,75 [0,32; 1,76] 0,508	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,507
Nicht schwer, n (%)	9 (2,3)	12 (3,1)	0,74 [0,31; 1,79] 0,508	0,75 [0,32; 1,76] 0,508	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,507
Schwer, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegend, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, n. b.: Nicht berechenbar, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko OR wird aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe als Einflussgröße gewonnen. RR und RD werden nicht adjustiert berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. OR ist n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen null oder 100 % in einer beiden Behandlungsgruppen beträgt. RR und RD sind n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen null oder 100 % in beiden Behandlungsgruppen beträgt. Der Schweregrad bezieht sich auf den maximalen Schweregrad, der pro Patient beobachtet wurde. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.3.1-2.9					

In der HER-MES-Studie traten keine ischämischen Herzkrankheiten oder ischämischen Gefäßerkrankungen des zentralen Nervensystems auf. Eine nicht schwere Hypertonie trat sowohl bei Patienten des Erenumab- als auch des Topiramat-Arms auf. Hierbei ergeben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-59).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der HER-MES-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-60: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt HER-MES	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Vorbehand- lung	Studien- zentrum
Gesamtmortalität	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Migränetage/Monat	○	○	○	○	○
HIT-6	○	○	○	○	○
SF-36	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○
Behandlungsabbruch ^a	○	●/○	●/○	●/○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse, ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse, n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Lediglich für die Operationalisierung „aufgrund von UE“ des Endpunkts „Behandlungsabbruch“ war die Subgruppenanalyse nach Geschlecht, Krankheitsschwere und Vorbehandlung im Studienprotokoll a priori geplant. Für „Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache“ sowie sämtliche Operationalisierungen aller weiteren Endpunkte war keine Subgruppenanalyse a priori geplant.					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-61 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-61: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die HER-MES-Studie

Endpunkt HER-MES	Subgruppen				
	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Vorbehand- lung	Studien- zentrum
	Interaktionstest: p-Werte ^a				
Migränetage/Monat					
Veränderung ab Baseline (Monat 1, Monat 4-6)	0,083	0,424	0,952	0,631	n. b.
50 %-Responderrate (Monat 1)	0,836	0,688	0,209	0,492	n. b.
50 %-Responderrate (Monat 4-6)	0,059	0,447	0,824	0,786	n. b.
HIT-6					
Veränderung ab Baseline	0,002	0,867	0,253	0,202	n. b.
5-Punkte-Responderrate	0,010	0,826	0,107	0,646	n. b.
6,3-Punkte-Responderrate	0,003	0,636	0,250	0,315	n. b.
SF-36					
Veränderung ab Baseline (PCS)	0,062	0,507	0,760	0,416	n. b.
Veränderung ab Baseline (MCS)	0,191	0,548	0,634	0,119	n. b.
5-Punkte-Responderrate (PCS)	0,008	0,595	0,797	0,054	n. b.
5-Punkte-Responderrate (MCS)	0,410	0,964	0,445	0,244	n. b.
9,4-Punkte-Responderrate (PCS)	0,240	0,091	0,363	0,161	n. b.
9,6-Punkte-Responderrate (MCS)	0,173	0,525	0,485	0,235	n. b.
11,2-Punkte-Responderrate (PCS)	0,605	0,013	0,860	0,474	n. b.
12,5-Punkte-Responderrate (MCS)	0,489	0,705	0,585	0,808	n. b.
UE					
Jegliche UE	0,498	0,973	0,125	0,336	n. b.
Jegliche SUE	0,492	n. b.	0,377	0,727	n. b.
Jegliche UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0,275	n. b.	0,693	0,837	n. b.
Jegliche SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Jegliche nicht schwere UE	0,639	0,438	0,018	0,258	n. b.
Jegliche schwere UE	0,871	0,879	0,132	0,956	n. b.
UE nach SOC, PT und Schweregrad					
Erkrankungen des Nervensystems	0,394	0,640	0,792	0,885	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems – nicht schwer	0,320	0,703	0,907	0,956	n. b.
Parästhesie	0,526	0,956	0,852	0,256	n. b.
Parästhesie – nicht schwer	0,578	0,991	0,832	0,245	n. b.
Aufmerksamkeitsstörungen	0,412	0,460	0,099	0,661	n. b.
Aufmerksamkeitsstörungen – nicht schwer	0,304	0,472	0,204	0,832	n. b.
Schwindelgefühl	0,125	0,755	0,704	0,627	n. b.
Schwindelgefühl – nicht schwer	0,087	0,756	0,728	0,512	n. b.
Geschmacksstörung	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Geschmacksstörung – nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Dysgeusie	0,770	0,265	n. b.	0,854	n. b.
Dysgeusie – nicht schwer	0,770	0,265	n. b.	0,854	n. b.

Endpunkt HER-MES	Subgruppen				
	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Vorbehand- lung	Studien- zentrum
	Interaktionstest: p-Werte ^a				
Hypoästhesie	0,719	n. b.	n. b.	0,906	n. b.
Hypoästhesie – nicht schwer	0,531	n. b.	n. b.	0,745	n. b.
Aphasie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Aphasie – nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Erinnerungsvermögen eingeschränkt – nicht schwer	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Sinusitis	0,954	n. b.	n. b.	0,906	n. b.
Sinusitis – nicht schwer	0,954	n. b.	n. b.	0,906	n. b.
Übelkeit	0,215	n. b.	0,993	0,292	n. b.
Übelkeit – nicht schwer	0,306	n. b.	0,991	0,198	n. b.
Obstipation	0,158	n. b.	0,167	0,171	n. b.
Obstipation – nicht schwer	0,158	n. b.	0,167	0,171	n. b.
Mundtrockenheit	0,859	n. b.	0,142	0,082	n. b.
Psychiatrische Erkrankungen	0,516	0,929	0,917	0,719	n. b.
Psychiatrische Erkrankungen – nicht schwer	0,284	0,934	0,846	0,775	n. b.
Schlafstörung	0,113	0,788	0,259	0,846	n. b.
Schlafstörung – nicht schwer	0,113	0,788	0,259	0,846	n. b.
Reizbarkeit	0,448	0,613	n. b.	0,250	n. b.
Reizbarkeit – nicht schwer	0,448	0,613	n. b.	0,250	n. b.
Depressive Verstimmung	0,906	n. b.	n. b.	0,790	n. b.
Depressive Verstimmung – nicht schwer	0,824	n. b.	n. b.	0,855	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,084	0,048	0,791	0,538	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – nicht schwer	0,094	0,037	0,823	0,274	n. b.
Ermüdung	0,185	0,095	0,687	0,637	n. b.
Ermüdung – nicht schwer	0,204	0,070	0,739	0,281	n. b.
Grippeähnliche Erkrankung	0,500	n. b.	n. b.	0,943	n. b.
Grippeähnliche Erkrankung – nicht schwer	0,500	n. b.	n. b.	0,943	n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,101	0,258	0,576	0,885	n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – nicht schwer	0,089	0,269	0,554	0,958	n. b.
Appetit vermindert	0,407	0,175	n. b.	0,839	n. b.
Appetit vermindert – nicht schwer	0,368	0,184	n. b.	0,763	n. b.
Husten	0,634	0,306	0,971	0,185	n. b.
Untersuchungen	0,266	0,313	0,974	0,826	n. b.
Gewicht erniedrigt	0,135	0,501	0,387	0,943	n. b.
Gewicht erniedrigt – nicht schwer	0,099	0,526	0,419	0,847	n. b.
Augenerkrankungen	0,644	0,355	0,292	0,416	n. b.
Augenerkrankungen – nicht schwer	0,581	0,318	0,262	0,391	n. b.
UE von besonderem Interesse					
Hypertonie	0,919	n. b.	n. b.	0,502	n. b.
Behandlungsabbruch					
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	0,292	n. b.	0,693	0,845	n. b.
Behandlungsabbruch aufgrund von jeglicher Ursache	0,076	0,093	0,998	0,464	n. b.

Endpunkt HER-MES	Subgruppen				
	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Vorbehand- lung	Studien- zentrum
Interaktionstest: p-Werte ^a					
n. b.: nicht berechenbar, HIT-6: Headache Impact Test, PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SOC: Systemorganklasse, PT: Preferred Term a: statistisch signifikante p-Werte der Interaktionstests sind hervorgehoben ($p < 0,05$). Im Folgenden werden nur die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten Interaktionstests in Modul 4 dargestellt. Die gesamten Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen befinden sich im Anhang zu Modul 4. Quelle: Anhang zu Modul 4A					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es konnten keine Meta-Analysen erfolgen, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der HER-MES-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

Subgruppenanalysen werden nur für Subgruppenfaktoren mit mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe dargestellt. Zusätzlich wird für binäre Parameter die Subgruppenanalyse nur dargestellt, falls es mindestens 10 Fälle in mindestens einer Subgruppe gibt. Der Interaktionstest ist nicht berechenbar (n. b.), falls die Inzidenz der Fälle 0 % oder 100 % beträgt in mindestens einer Behandlungsgruppe in mindestens einer Subgruppe. OR ist n. b., falls die Inzidenz der Fälle 0 % oder 100 % beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen. RR und RD sind n. b., falls die Inzidenz der Fälle 0 % oder 100 % beträgt in beiden Behandlungsgruppen in mehr als 10 % der Imputationen.

Im Folgenden werden lediglich die Subgruppenanalysen für diejenigen Subgruppenmerkmale dargestellt, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war. Eine Übersicht hierzu liefert Tabelle Tabelle 4-62.

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

Endpunkt / Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen		
HIT-6				
Alter		< 41 Jahre ^a	≥ 41 Jahre ^a	
Veränderung ab Baseline	0,002	=	+	
5-Punkte-Responderrate	0,010	=	+	
6,3-Punkte-Responderrate	0,003	=	+	
SF-36				
Alter		< 41 Jahre ^a	≥ 41 Jahre ^a	
5-Punkte-Responderrate (PCS)	0,008	=	+	
Geschlecht		männlich	weiblich	
11,2-Punkte-Responderrate (PCS)	0,013	=	=	
UE				
Krankheitsschwere bei Baseline		4-7 MMD	8-14 MMD	≥ 15 MMD
Inzidenz nicht schwere UE	0,018	+	=	=
Geschlecht		männlich	weiblich	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,048	+	=	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – nicht schwer	0,037	+	=	
HIT-6: Headache Impact Test; SF-36: Short Form 36 v2; PCS: Physical Component Summary; UE: Unerwünschtes Ereignis; MMD: Migränetage/Monat (Monthly Migraine Days)				
Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war.				
a: 41 Jahre entspricht dem medianen Alter in der HER-MES-Studie (siehe Tabelle 4-21).				
+ Erenumab signifikant überlegen (p < 0,05).				
= Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p ≥ 0,05).				
– Erenumab signifikant unterlegen (p < 0,05).				
Quelle: Anhang zu Modul 4A				

4.3.1.3.7.1 HIT-6 – RCT

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt HIT-6 – Veränderung gegenüber Baseline nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
< 41 Jahre, N	186	190		
≥ 41 Jahre, N	202	198		
Interaktionstest: p=0,002				
< 41 Jahre				
N'	181	186		
Mittelwert bei Baseline (SD)	63,64 (4,48)	63,86 (3,54)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-10,51 (0,59)	-9,01 (0,59)	-1,51 [-3,07; 0,06]	0,060
≥ 41 Jahre				
N'	198	191		
Mittelwert bei Baseline (SD)	63,66 (3,95)	63,92 (4,47)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-11,21 (0,58)	-6,44 (0,59)	-4,77 [-6,30; -3,24]	<0,001
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error) Lineares gemischtes Modell für wiederholte Messungen mit Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktor, planmäßiger Besuch, Subgruppe, Behandlungsgruppe * planmäßiger Besuch, Behandlungsgruppe * Subgruppe, Behandlungsgruppe * planmäßiger Besuch * Subgruppe als Einflussgrößen. Das Modell umfasst eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix. Die Ergebnisse für Subgruppenanalysen werden nur für Subgruppen mit N' ≥ 10 in mindestens einer Behandlungsgruppe angezeigt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-4.1.1				

Der Interaktionstest für den Endpunkt HIT-6 – Veränderung gegenüber Baseline ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Bei Patienten, die jünger als das mediane Alter von 41 Jahren in der HER-MES-Studie waren, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erenumab und Topiramat zu beobachten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab im Vergleich zu Topiramat bei Patienten in einem Alter ≥ 41 Jahre. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt HIT-6 – 5-Punkte-Responderrate nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
< 41 Jahre, N	186	190			
≥ 41 Jahre, N	202	198			
Reduktion um mindestens 5 Punkte gegenüber Baseline					
Interaktionstest: p=0,010					
< 41 Jahre					
N' n (%)	172 129 (69,4)	181 115 (60,5)	1,53 [0,99; 2,37] 0,053	1,15 [0,99; 1,33] 0,074	0,09 [-0,01; 0,18] 0,072
≥ 41 Jahre					
N' n (%)	192 151 (74,8)	177 94 (47,5)	3,41 [2,21; 5,26] <0,001	1,57 [1,33; 1,86] <0,001	0,27 [0,18; 0,36] <0,001
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko Interaktionstest und OR stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat zu Baseline) und Subgruppenfaktor * Behandlung als Einflussgrößen. RR und RD werden nicht adjustiert innerhalb der Subgruppen berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-4.2.1					

Der Interaktionstest für den Endpunkt HIT-6 – 5-Punkte-Responderrate ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Bei Patienten, die jünger als das mediane Alter von 41 Jahren in der HER-MES-Studie waren, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erenumab und Topiramat zu beobachten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab im Vergleich zu Topiramat bei Patienten in einem Alter ≥ 41 Jahre. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt HIT-6 – 6,3-Punkte-Responderrate nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
< 41 Jahre, N	186	190			
≥ 41 Jahre, N	202	198			
Reduktion um mindestens 6,3 Punkte gegenüber Baseline					
Interaktionstest: p=0,003					
< 41 Jahre					
N' n (%)	172 117 (62,9)	181 105 (55,3)	1,42 [0,94; 2,17] 0,098	1,14 [0,96; 1,35] 0,133	0,08 [-0,02; 0,18] 0,131
≥ 41 Jahre					
N' n (%)	192 134 (66,3)	177 73 (36,9)	3,49 [2,30; 5,31] <0,001	1,80 [1,46; 2,21] <0,001	0,29 [0,20; 0,39] <0,001
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko Interaktionstest und OR stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline), Subgruppenfaktor und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor. RR und RD werden nicht adjustiert innerhalb der Subgruppen berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-4.3.1					

Der Interaktionstest für den Endpunkt HIT-6 – 6,3-Punkte-Responderrate ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Bei Patienten, die jünger als das mediane Alter von 41 Jahren in der HER-MES-Studie waren, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erenumab und Topiramat zu beobachten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab im Vergleich zu Topiramat bei Patienten in einem Alter ≥ 41 Jahre. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-65).

4.3.1.3.7.2 SF-36 – RCT

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 PCS – 5-Punkte-Responderrate nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
< 41 Jahre, N	186	190			
≥ 41 Jahre, N	202	198			
PCS-Anstieg um mindestens 5 Punkte gegenüber Baseline					
Interaktionstest: p=0,008					
< 41 Jahre					
N' n (%)	172 86 (46,2)	180 82 (43,2)	1,16 [0,74; 1,81] 0,528	1,07 [0,86; 1,34] 0,548	0,03 [-0,07; 0,13] 0,548
≥ 41 Jahre					
N' n (%)	191 99 (49,0)	175 63 (31,8)	2,77 [1,75; 4,38] <0,001	1,54 [1,20; 1,97] <0,001	0,17 [0,08; 0,27] <0,001
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, PCS: Physical Component Summary, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko Interaktionstest und OR stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline), Subgruppenfaktor und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor. RR und RD werden nicht adjustiert innerhalb der Subgruppen berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-5.2.1					

Der Interaktionstest für den Endpunkt SF-36 PCS – 5-Punkte-Responderrate ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Bei Patienten, die jünger als das mediane Alter von 41 Jahren in der HER-MES-Studie waren, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erenumab und Topiramat zu beobachten. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab im Vergleich zu Topiramat bei Patienten in einem Alter ≥ 41 Jahre. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 PCS – 11,2-Punkte-Responderrate nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Männlich, N	57	53			
Weiblich, N	331	335			
PCS-Anstieg um mindestens 11,2 Punkte gegenüber Baseline					
Interaktionstest: p=0,013					
Männlich					
N' n (%)	52 4 (7,0)	48 9 (17,0)	0,25 [0,06; 1,02] 0,054	0,41 [0,14; 1,26] 0,121	-0,10 [-0,22; 0,02] 0,106
Weiblich					
N' n (%)	311 61 (18,4)	307 49 (14,6)	1,68 [1,04; 2,71] 0,034	1,26 [0,89; 1,78] 0,188	0,04 [-0,02; 0,09] 0,186
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, PCS: Physical Component Summary, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko Interaktionstest und OR stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktor (Migränetage/Monat an Baseline), Subgruppenfaktor und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor. RR und RD werden nicht adjustiert innerhalb der Subgruppen berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Fehlende Werte werden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.2-5.4.2					

Der Interaktionstest für den Endpunkt SF-36 PCS – 11,2-Punkte-Responderrate ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Bei männlichen und weiblichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erenumab und Topiramat zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-67).

4.3.1.3.7.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Krankheitsschwere aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
N'	388	388			
4-7 Migränetage pro Monat zu Baseline1, N'	96	92			
8-14 Migränetage pro Monat zu Baseline2, N'	249	254			
≥ 15 Migränetage pro Monat zu Baseline, N'	43	42			
Jegliche nicht schwere UE					
Interaktionstest: p=0,018					
4-7 Migränetage pro Monat zu Baseline ^a					
n (%)	74 (77,1)	81 (88,0)	0,46 [0,21; 1,01] 0,052	0,88 [0,77; 1,00] 0,049	-0,11 [-0,22; -0,00] 0,045
8-14 Migränetage pro Monat zu Baseline ^b					
n (%)	209 (83,9)	203 (79,9)	1,31 [0,83; 2,07] 0,243	1,05 [0,97; 1,14] 0,242	0,04 [-0,03; 0,11] 0,241
≥ 15 Migränetage pro Monat zu Baseline					
n (%)	34 (79,1)	39 (92,9)	0,29 [0,07; 1,16] 0,080	0,85 [0,71; 1,01] 0,072	-0,14 [-0,28; 0,01] 0,061
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis Interaktionstest und OR stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Subgruppenfaktor und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor als Einflussgrößen. RR und OR werden nicht adjustiert innerhalb von Subgruppen berechnet, wobei KI und p-Wert auf der Wald-Statistik basieren. Der Interaktionstest ist n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen 0 oder 100 % in einer oder mehreren Subgruppen*Behandlungsgruppen beträgt. OR ist n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen 0 oder 100 % in einer oder beiden Behandlungsgruppen beträgt. Nur Subgruppen mit mindestens einem Ereignis werden angezeigt. Der Schweregrad bezieht sich auf den maximalen Schweregrad, der pro Patient beobachtet wurde. a: Die Subgruppe „4-7 Migränetage/Monat zu Baseline“ umfasst 2 Patienten im Erenumab-Arm mit weniger als 4 Migränetagen/Monat an Baseline. b: Die Subgruppe „8-14 Migränetage/Monat zu Baseline“ umfasst 1 Patienten im Erenumab-Arm, für den die Migränetage/Monat zu Baseline nicht berechnet werden konnten. Dieser Patient wurde dieser Subgruppe zugeordnet basierend auf dem Stratifizierungsfaktor, der vom Studienzentrum bei der Randomisierung festgelegt wurde. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.3.1-1.1.3					

Der Interaktionstest für den Endpunkt jegliche nicht schwere UE ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab im Vergleich zu Topiramat bei Patienten mit 4-7 Migränetagen pro Monat zu Baseline. Bei Patienten mit 8-14 oder ≥ 15 Migränetagen pro Monat zu Baseline war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erenumab und Topiramat zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach PT und nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramat (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
N'	388	388			
Männlich, n'	57	53			
Weiblich, n'	331	335			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Interaktionstest: p=0,048					
Männlich					
n (%)	5 (8,8)	15 (28,3)	0,24 [0,08; 0,73] 0,012	0,31 [0,12; 0,79] 0,015	-0,20 [-0,34; -0,05] 0,007
Weiblich					
n (%)	72 (21,8)	88 (26,3)	0,78 [0,55; 1,11] 0,173	0,83 [0,63; 1,09] 0,174	-0,05 [-0,11; 0,02] 0,172
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – nicht schwer					
Interaktionstest: p=0,037					
Männlich					
n (%)	4 (7,0)	14 (26,4)	0,21 [0,06; 0,69] 0,010	0,27 [0,09; 0,76] 0,013	-0,19 [-0,33; -0,06] 0,005
Weiblich					
n (%)	69 (20,8)	84 (25,1)	0,79 [0,55; 1,13] 0,195	0,83 [0,63; 1,10] 0,196	-0,04 [-0,11; 0,02] 0,194

HER-MES	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Erenumab (N = 388)	Topiramate (N = 388)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n': Anzahl der Patienten pro Subgruppe, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis Interaktionstest und OR stammen aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Subgruppenfaktor und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor als Einflussgröße. Wenn der Interaktionstest n. b. ist, wird OR aus separaten logistischen Regressionsmodellen gewonnen für jede Subgruppe mit Behandlungsgruppe als Einflussgröße. RR und RD werden nicht adjustiert innerhalb von Subgruppen berechnet mit KI und p-Wert basierend auf der Wald-Statistik. Der Interaktionstest ist n. b., wenn die Inzidenz von Ereignissen 0 oder 100% in einer oder mehreren Subgruppen * Behandlungsgruppen beträgt. OR ist n. b., wenn die Inzidenz der Ereignisse 0 oder 100% beträgt in einer oder beiden Behandlungsgruppen. Es werden nur Subgruppen mit mindestens einem Ereignis angezeigt. Die Tabelle zeigt Systemorganklassen, Preferred Terms und Schweregrade mit einem p-Wert <0,05 für das RR in der Gesamtanalyse. Der Schweregrad bezieht sich auf den maximalen Schweregrad, der pro Patient beobachtet wurde. Quelle: Anhang zu Modul 4A, Tabelle 14.3.1-2.1.2					

Der Interaktionstest für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE nach SOC) ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab im Vergleich zu Topiramate bei männlichen Patienten sowohl unabhängig vom Schweregrad des UE nach SOC als auch beim nicht schweren UE nach SOC. Bei weiblichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erenumab und Topiramate zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen (Tabelle 4-69).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie HER-MES (CAMG334ADE01):

- Studienbericht (22)
- Studienregistereinträge (20, 21)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.			Patient	Behandelnde Personen		

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramat wurde die randomisierte, kontrollierte Studie HER-MES (RCT der Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Diese Studie entspricht hinsichtlich der Patientenpopulation (Subpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen), der Studiendauer (24 Wochen) und Art der Interventionen (Erenumab und Topiramat) sowie der erhobenen Endpunkte den Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Zusatznutzens im relevanten Anwendungsgebiet.

Für die dem Dossier zugrundeliegende Patientenpopulation (Subpopulation a) wurden relevante Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt. Außerdem wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität (Todesfälle), Morbidität (Migränetage/Monat), gesundheitsbezogener Lebensqualität (krankheitsspezifisch mit dem HIT-6 und krankheitsübergreifend mit dem SF-36) und Nebenwirkungen (Behandlungsabbrüche und UE) berichtet. Die gewählten Endpunkte und deren Operationalisierungen sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant.

Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant und valide.

Die Robustheit der Daten zeigt sich in der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „Behandlungsabbruch aufgrund von UE“. Als Sensitivitätsanalyse zu diesem primären Studienendpunkt wurde die Auswertung der „Behandlungsabbrüche aufgrund jeglicher Ursache“ dargestellt. Beide Endpunkte zu den Behandlungsabbrüchen zeigen statistisch signifikant weniger Ereignisse unter Erenumab, die Effektstärken waren dabei vergleichbar ausgeprägt. Diese konsistent positiven Befunde für Erenumab werden von den Ergebnissen weiterer Endpunkte bestätigt (Migränetage/Monat, HIT-6, SF-36, UE insgesamt) und unterstreichen zum einen die Ergebnissicherheit und zum anderen die klinische Relevanz der beobachteten Effekte. In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche und konsistente Überlegenheit von Erenumab in den genannten Endpunkten und Operationalisierungen.

Somit liefert die HER-MES-Studie eine hohe Aussagekraft und ist damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Erenumab geeignet. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus dieser RCT (Evidenzstufe 1b) als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen bewertet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der medizinische Nutzen von Erenumab (Aimovig®) in der Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen, gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Der medizinische Zusatznutzen der Subpopulation a wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramat anhand der HER-MES-Studie bewertet. Die Studie ist aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Das Verzerrungspotenzial ist studienspezifisch und auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität somit hoch. Damit liefern die im Dossier dargestellten Ergebnisse der HER-MES-Studie eine hohe Aussagekraft und sind für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Erenumab im hier relevanten Anwendungsgebiet (Subpopulation a) geeignet.

Zu Baseline lag das Alter der Studienteilnehmer im Mittel bei 41 Jahren, beim ersten Auftreten der Migränesymptome waren sie durchschnittlich 19 Jahre alt. Im Durchschnitt gaben die Patienten zu Baseline an, 10 Migränetage pro Monat zu haben. Die meisten Patienten waren bis zur Studie behandlungsnaiv hinsichtlich prophylaktischer Behandlung (59,4 %).

Die doppelblinde Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über 24 Wochen.

Ergebnisse zur Mortalität

In der HER-MES-Studie traten keine Todesfälle auf.

Ergebnisse zur Morbidität

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Erenumab und Topiramat zeigen sich in folgendem Endpunkt:

- Migränetage/Monat

Die Auswertung der Veränderung der Migränetage/Monat zeigt eine statistisch signifikant höhere Reduktion der monatlichen Migränetage unter Erenumab im Vergleich zu Topiramat – sowohl bereits nach einem Monat doppelblinder Behandlung als auch über die letzten drei Monate zu Studienende. Die Patienten litten nach einem Monat Erenumab-Prophylaxe durchschnittlich unter 4 Migränetagen/Monat weniger als zu Baseline. In den letzten drei Studienmonaten betrug die Reduktion im Schnitt sogar fast sechs Migränetage/Monat. Im Vergleich zu Topiramat reduzierte sich die durchschnittliche Anzahl der Migränetage/Monat unter Erenumab um rund 1,6 (Monat 1) bzw. 1,8 (Monat 4-6) zusätzliche Tage.

Auch hinsichtlich der 50 %-Responderrate ist Erenumab Topiramat sowohl an Monat 1 als auch an Monat 4-6 statistisch signifikant überlegen ($p < 0,001$): Die Analyse zeigt, dass bereits im ersten Monat der Studie unter Erenumab 1,7mal so viele Patienten wie unter Topiramat ihre Migränetage/Monat um mindestens die Hälfte reduzieren konnten. Dieser positive Effekt setzt sich in den letzten drei Monaten vor Studienende (Monat 4-6) fort.

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

HER-MES		Erenumab vs. Topiramat	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Migränetage/Monat	Veränderung ab Baseline (Monat 1)	MW-Differenz = -1,57 [-2,19; -0,94]	<0,001
	Veränderung ab Baseline (Monat 4-6)	MW-Differenz = -1,84 [-2,43; -1,25]	<0,001
	50 %-Responderrate (Monat 1)	RR = 1,71 [1,36; 2,14]	<0,001
	50 %-Responderrate (Monat 4-6)	RR = 1,78 [1,50; 2,11]	<0,001
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko. Quelle: Abschnitt 4.3.1.3.2			

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Erenumab und Topiramat zeigen sich in den folgenden Endpunkten:

- HIT-6

Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigt sich eine statistisch signifikant höhere Reduktion des HIT-6-Scores unter Erenumab im Vergleich zu Topiramat.

Auch hinsichtlich der 5-Punkte-Responderrate ist Erenumab Topiramat statistisch signifikant überlegen: Im Erenumab-Arm erreichten 72 % aller Patienten eine Reduktion um 5 Punkte, im Topiramat-Arm hingegen 54 %.

Die ergänzend dargestellte 6,3-Punkte-Schwelle bestätigt die Überlegenheit von Erenumab. Auch mit diesem Responsekriterium ist der Anteil an Patienten mit Response unter Erenumab statistisch signifikant höher als unter Topiramat.

- SF-36

Sowohl im PCS als auch im MCS des SF-36 zeigt sich am Ende der doppelblinden Behandlungsphase eine statistisch signifikant höhere Zunahme des jeweiligen Summenscores unter Erenumab im Vergleich zu Topiramat.

Auch hinsichtlich der 5-Punkte-Responderrate ist Erenumab Topiramat statistisch signifikant überlegen: Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 5 Punkte ist unter Erenumab 1,3-mal (PCS) bzw. 1,5-mal (MCS) so groß wie unter Topiramat.

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – gesundheitsbezogene Lebensqualität

HER-MES		Erenumab vs. Topiramat	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
HIT-6	Veränderung ab Baseline	MW-Differenz = -3,16 [-4,26; -2,06]	<0,001
	5-Punkte-Responderrate	RR = 1,34 [1,20; 1,50]	<0,001
	6,3-Punkte-Responderrate ^a	RR = 1,41 [1,24; 1,61]	<0,001
SF-36, PCS	Veränderung ab Baseline	MW-Differenz = 1,86 [0,96; 2,75]	<0,001
	5-Punkte-Responderrate	RR = 1,28 [1,08; 1,51]	0,004
	9,4-Punkte-Responderrate ^a	RR = 1,21 [0,92; 1,58]	0,166
	11,2-Punkte-Responderrate ^a	RR = 1,12 [0,81; 1,55]	0,492
SF-36, MCS	Veränderung ab Baseline	MW-Differenz = 2,19 [1,04; 3,33]	<0,001
	5-Punkte-Responderrate	RR = 1,51 [1,14; 2,00]	0,004
	9,6-Punkte-Responderrate ^a	RR = 1,45 [0,94; 2,24]	0,093
	12,5-Punkte-Responderrate ^a	RR = 1,71 [0,95; 3,05]	0,072

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; HIT-6: Headache Impact Test; SF-36: Short Form 36 v2; PCS: Physical Component Summary; MCS: Mental Component Summary; RR: Relatives Risiko.
a: Diese Operationalisierungen wurden aus formalen Gründen ergänzend dargestellt.
Quelle: Abschnitte 4.3.1.3.3 und 4.3.1.3.4

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Statistisch signifikante Ergebnisse zeigen sich in den folgenden Endpunkten:

- Behandlungsabbruch

Der Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Behandlung abbrechen, ist unter der Behandlung mit Topiramat mehr als 3-mal so hoch wie unter der Behandlung mit Erenumab. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Auch hinsichtlich der Behandlungsabbrüche aufgrund jeglicher Ursache ist Erenumab Topiramat statistisch signifikant überlegen. Knapp 3-mal so viele Patienten im Topiramat-Arm wie im Erenumab-Arm sind davon betroffen.

- UE

Unter Erenumab traten statistisch signifikant weniger UE jeglichen Schweregrads und weniger schwere UE auf als unter Topiramat.

Die Auswertungen der Inzidenzen jeglicher SUE und der UE von besonderem Interesse ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen

HER-MES		Erenumab vs. Topiramate	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Behandlungsabbruch	aufgrund von UE	RR = 0,27 [0,20; 0,37]	<0,001
	aufgrund jeglicher Ursache	RR = 0,34 [0,26; 0,45]	<0,001
UE	gesamt	RR = 0,94 [0,89; 0,98]	0,006
	schwere UE	RR = 0,55 [0,33; 0,92]	0,024
	SUE	RR = 0,53 [0,25; 1,12]	0,095
	UE von besonderem Interesse	RR = 0,75 [0,32; 1,76]	0,508
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Abschnitte 4.3.1.3.5 und Error! Reference source not found.			

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Vorbehandlungsstatus und Studienzentrum. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

Endpunkt / Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen		
HIT-6				
Alter		< 41 Jahre ^a	≥ 41 Jahre ^a	
Veränderung ab Baseline	0,002	=	+	
5-Punkte-Responderrate	0,010	=	+	
6,3-Punkte-Responderrate	0,003	=	+	
SF-36				
Alter		< 41 Jahre ^a	≥ 41 Jahre ^a	
5-Punkte-Responderrate (PCS)	0,008	=	+	
Geschlecht		männlich	weiblich	
11,2-Punkte-Responderrate (PCS)	0,013	=	=	
UE				
Krankheitsschwere bei Baseline		4-7 MMD	8-14 MMD	≥ 15 MMD
Inzidenz nicht schwere UE	0,018	+	=	=
Geschlecht		männlich	weiblich	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,048	+	=	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – nicht schwer	0,037	+	=	
HIT-6: Headache Impact Test; SF-36: Short Form 36 v2; PCS: Physical Component Summary; UE: Unerwünschtes Ereignis; MMD: Migränetage/Monat (Monthly Migraine Days)				
Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant war.				
a: 41 Jahre entspricht dem medianen Alter in der HER-MES-Studie (siehe Tabelle 4-21).				
+ Erenumab signifikant überlegen (p < 0,05).				
= Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p ≥ 0,05).				
– Erenumab signifikant unterlegen (p < 0,05).				
Quelle: Anhang zu Modul 4A				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse der HER-MES-Studie zeigen einen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramate in der Subpopulation a.

Tabelle 4-85: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

Endpunkt	Zusatznutzen Erenumab vs. Topiramat
Mortalität	
• Todesfälle gesamt ^a	=
Morbidität	
• Migränetage/Monat – Veränderung ab Baseline (Monat 1)	+
• Migränetage/Monat – Veränderung ab Baseline (Monat 4-6)	+
• Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate (Monat 1)	+
• Migränetage/Monat – 50 %-Responderrate (Monat 4-6)	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• HIT-6 – Veränderung ab Baseline	+
• HIT-6 – 5-Punkte-Responderrate	+
• HIT-6 – 6,3-Punkte-Responderrate ^b	+
• SF-36, PCS – Veränderung ab Baseline	+
• SF-36, PCS – 5-Punkte-Responderrate	+
• SF-36, PCS – 9,4-Punkte-Responderrate ^b	=
• SF-36, PCS – 11,2-Punkte-Responderrate ^b	=
• SF-36, MCS – Veränderung ab Baseline	+
• SF-36, MCS – 5-Punkte-Responderrate	+
• SF-36, MCS – 9,6-Punkte-Responderrate ^b	=
• SF-36, MCS – 12,5-Punkte-Responderrate ^b	=
Nebenwirkungen	
• Behandlungsabbruch aufgrund von UE	+
• Behandlungsabbruch aufgrund jeglicher Ursache	+
• UE gesamt	+
• schwere UE	+
• SUE	=
• UE von besonderem Interesse	=
HIT-6: Headache Impact Test; SF-36: Short Form 36 v2; PCS: Physical Component Summary; MCS: Mental Component Summary; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse. a: Es sind keine Todesfälle aufgetreten. b: Diese Operationalisierungen wurden aus formalen Gründen ergänzend dargestellt. + Statistisch signifikanter Vorteil von Erenumab. = Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.	

- Hinsichtlich der Mortalität zeigt sich kein Unterschied zwischen Erenumab und Topiramat; in der HER-MES-Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.
- Erenumab ist Topiramat hinsichtlich der Reduktion der Migränetage/Monat statistisch signifikant überlegen (Morbidität).
- In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich sowohl im HIT-6 als auch in beiden Summenscores des SF-36 eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramat.
- Sowohl hinsichtlich der Behandlungsabbrüche als auch generell im Auftreten von Nebenwirkungen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Erenumab zwischen den beiden untersuchten Therapien zu beobachten.
- Die Subgruppenanalysen ergaben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Vorbehandlungsstatus und Studienzentrum.

Die Aussagekraft der randomisierten kontrollierten Studie HER-MES, die der Bewertung zugrunde liegt, ist sehr hoch; die Ergebnisse sind für eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Die Bewertung umfasst Patienten mit Migräne, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen und entweder noch behandlungsnaiv sind oder auf bis zu drei Vortherapien (Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und/oder Clostridium botulinum Toxin Typ A) nicht ausreichend angesprochen haben (Subpopulation a). Die Studienpopulation ist vom Anwendungsgebiet von Erenumab umfasst und entspricht der Subpopulation a. Ebenso lassen sich die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Für die Endpunkte HIT-6 und SF-36 wurden Analysen mit den validierten und präspezifizierten Schwellen dargestellt. Hier zeigen sich jeweils signifikante Unterschiede zu Gunsten von Erenumab. Ergänzend wurden die Schwellen, die sich aus dem IQWiG-Methodenpapier ableiten lassen, dargestellt (3). Die Responderanalysen zu PCS und MCS des SF-36 zeigen mit den zusätzlichen höheren Schwellen keine signifikante Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramat. Das stellt jedoch den Zusatznutzen aus den validierten und präspezifizierten Schwellen nicht in Frage.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Ziffer 2 der Verfahrensordnung des G-BA vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Diese „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie die „für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ zeigt sich in der Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramat insbesondere in den statistisch signifikant höheren Anteilen an Patienten mit

relevanter Reduktion der Migränetage/Monat und verbesserter Lebensqualität. Die „bedeutsame Vermeidung“ von Nebenwirkungen zeigt sich in den statistisch signifikant niedrigeren Patientenanteilen mit UE insgesamt und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE.

Auf Basis der beobachteten statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen** von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Subpopulation a im relevanten Anwendungsgebiet.

Der Zusatznutzen im hier relevanten Anwendungsgebiet ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert anzusehen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Subpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (2020-B-115-z) in Bezug auf Dossier D-407 (Beschluss vom 2019-05-02) sowie zuletzt 2018-B-155 Erenumab zur Migräneprophylaxe. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §35a Abs. 5 SGB V (für den Wirkstoff Erenumab). 2021.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.0. 2020.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Aimovig 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Aimovig 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 08/2020). 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. Januar 2020. 2020.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. Epub 2018/01/26.
7. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlof C, D'Amico D, Diener HC, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. Cephalalgia. 2012;32(1):6-38. Epub 2012/03/03.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-009. 2016.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. 2019.
10. Diener HC, Gaul C, Kropp P, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Abgerufen am 05.03.2021]; Abrufbar unter: www.dgn.org/leitlinien.
11. Kosinski M, Bayliss M, Bjorner J, Ware J, Garber W, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6™. Quality of Life Research. 2003;12:963-74.
12. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. Cephalalgia. 2011;31(3):357-67.
13. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. Health Qual Life Outcomes. 2014;12:117.
14. Shin HE, Park JW, Kim YI, Lee KS. Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary. J Clin Neurol. 2008;4(4):158-63.
15. Ellert U, Kurth BM. [Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004;47(11):1027-32. Epub 2004/11/19. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), . Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis Arthritis)). 2021.
17. Maruish ME. User's Manual for the SF-36v2(R) Health Survey (3rd ed.). Lincoln: RI: Quality Metric Inc.; 2011.
18. Atkinson MJ, Kumar R, Cappelleri JC, Hass SL. Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. Value Health. 2005;8 Suppl 1:S9-S24. Epub 2005/12/13.
19. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:12. Epub 2004/02/28.
20. ClinicalTrials.gov. Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic and Chronic Migraine. 2019 [Abgerufen am 03.02.2021]; Abrufbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828539>.
21. EU Clinical Trials Register. Study in patients with migraine to assess tolerability and efficacy of erenumab compared to topiramate. 2018 [Abgerufen am 03.02.2021]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000943-15.
22. Novartis Pharma GmbH. Randomized, double-blind, multicenter, Head-to-head study of Erenumab against topiRamate – Migraine study to assess tolerability and efficacy in a patiEnt-centered Setting (HER-MES). 2021.
23. HEUMANN Pharma. Fachinformation Topiramate Heumann 25 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg (Stand: 01/2020). 2020.
24. Grobe TG, Steinmann S, Szecsenyi J. Arztreport 2017 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Berlin: BARMER; 2017. 259 p.
25. Novartis. Burden of Migraine in Europe from Patients' Perspective: A cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the UK - Final Study Report. 2017.
26. Novartis Pharma GmbH. My Migraine Voice - An online Global Patient survey (Germany). 2018.
27. Novartis Pharma GmbH. Health care of migraine patients in Germany – an analysis of German claims data. 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Suche nach AMG334/Erenumab in MEDLINE**

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE® 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2021	
Zeitsegment	1946 to February 01, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	amg334.mp.	7
2	(amg adj "334").mp.	13
3	erenumab.mp.	224
4	or/1-3	229
5	migrain*.mp.	41154
6	exp migraine/	27844
7	5 or 6	41187
8	randomized controlled trial.pt.	521941
9	randomized.mp.	882632
10	placebo.mp.	222609
11	or/8-10	947663
12	4 and 7 and 11	74
13	limit 12 to yr=2018-2021	65
14	remove duplicates from 13	64

Suche nach AMG334/Erenumab in EMBASE

Datenbank	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 February 01	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	amg334.mp.	19
2	(amg adj "334").mp.	100
3	erenumab.mp.	672
4	exp erenumab	647
5	1582205-90-0.rn.	595
6	or/1-5	708
7	migrain*.mp.	73613
8	exp migraine/	65868
9	7 or 8	73613
10	random*.tw.	1630145
11	placebo*.mp.	469152
12	double-blind*.tw.	217515
13	or/10-12	1889740
14	6 and 9 and 13	318
15	limit 14 to yr=2018-2021	229
16	remove duplicates from 15	218

Suche nach AMG334/Erenumab in COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2021	
Zeitsegment	1991- December 2020	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	amg334.mp.	14
2	(amg adj "334").mp.	62
3	erenumab.mp.	215
4	or/1-3	235
5	migrain*.mp.	7906
6	exp migraine disorders/	2675
7	5 or 6	7906
8	4 and 7	222
9	limit 8 to yr=2018-2021	142
10	remove duplicates from 9	141

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Suche nach AMG334/Erenumab in ClinicalTrials.gov**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.02.2021
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	(erenumab OR amg334 OR amg-334 OR amg 334) AND migraine
Treffer	44

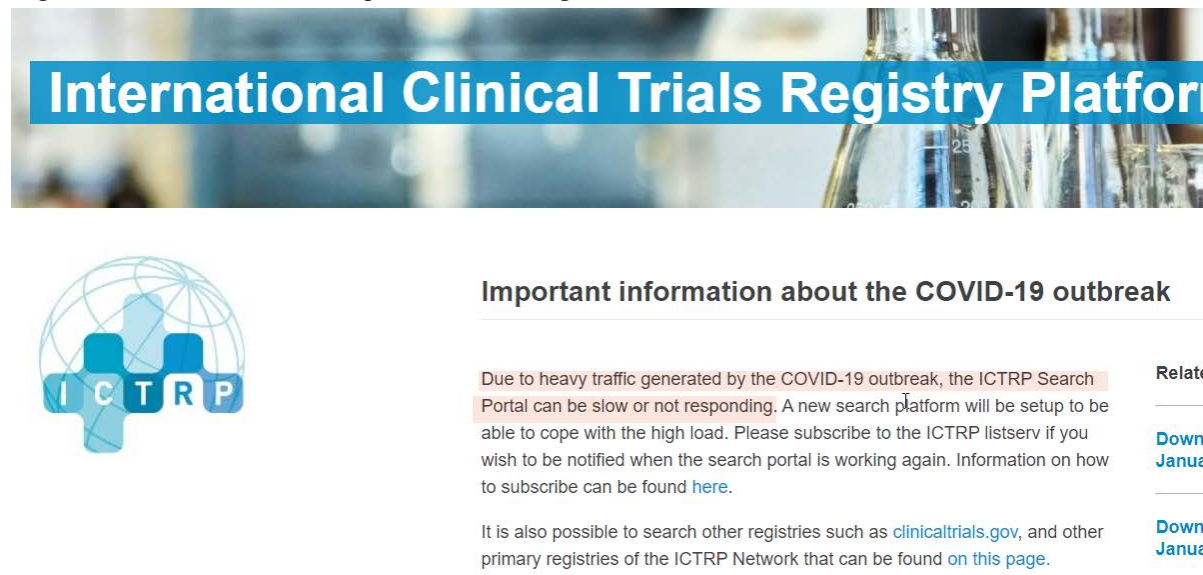
Suche nach AMG334/Erenumab in EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.02.2021
Eingabeoberfläche	Suchzeile
Suchstrategie	(erenumab OR amg334 OR amg-334 OR amg 334) AND migraine
Treffer	13

Suche nach AMG334/Erenumab in International Clinical Trials Registry Platform

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	03.02.2021
Eingabeoberfläche	Suchzeile
Suchstrategie	amg334 AND migraine OR amg-334 AND migraine OR amg 334 AND migraine OR erenumab AND migraine OR amg AND migraine
Treffer	149 (für 55 Studien) ^a

a: Wegen der Corona-Pandemie ist die Funktionalität der Datenbank ICTRP eingeschränkt. Von genanntem Ergebnis konnten nur die 55 Hauptstudien heruntergeladen werden.



International Clinical Trials Registry Platform

Important information about the COVID-19 outbreak

Due to heavy traffic generated by the COVID-19 outbreak, the ICTRP Search Portal can be slow or not responding. A new search platform will be setup to be able to cope with the high load. Please subscribe to the ICTRP listserv if you wish to be notified when the search portal is working again. Information on how to subscribe can be found [here](#).

It is also possible to search other registries such as clinicaltrials.gov, and other primary registries of the ICTRP Network that can be found [on this page](#).

Related
Download January
Download January

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet. Alle Treffer der Literaturrecherche wurden auf Abstract-Ebene ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study comparing sustained benefit of two treatment paradigms in adult episodic migraine patients. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001228-20	Laufende Studie
2	A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY). 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002211-18	Andere Vergleichstherapie
3	A Controlled Trial of Erenumab in Migraine Prevention. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03812224	Andere Vergleichstherapie
4	A Controlled Trial of Erenumab in Migraine Prevention. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812224	Duplikat
5	A Functional MRI Study on Erenumab Treatment Effects in Episodic Migraine Patients. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03977649	Andere Vergleichstherapie
6	A Functional MRI Study on Erenumab Treatment Effects in Episodic Migraine Patients. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977649	Duplikat
7	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention. 2014. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001707-36	Andere Vergleichstherapie
8	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention. 2013. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005331-90	Duplikat
9	A Phase 2a Study of AMG 301 in Migraine Prevention. 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000630-57	Andere Vergleichstherapie
10	A Phase 2a Study of AMG 301 in Migraine Prevention. 2017. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000630-57	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
11	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention. 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004464-38	Andere Vergleichstherapie
12	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention. 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004463-20	Duplikat
13	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to < 12 Years) and Adolescents (12 to < 18 Years) With Chronic Migraine (OASIS PEDIATRIC [CM]). 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002399-23	Andere Population
14	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to < 12 Years) and Adolescents (12 to < 18 Years) With Episodic Migraine (OASIS PEDIATRIC [EM]). 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002397-39	Andere Population
15	A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Chronic Migraine and Medication Overuse Headache. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003342-16	Andere Vergleichstherapie
16	A Phase I, Randomized, Open-label, Multiple-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 334 in Children and Adolescents With Migraine. 2018. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000923-15	Andere Population
17	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of AMG 334 on Exercise Time During a Treadmill Test in Subjects With Stable Angina. 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002322-40	Andere Vergleichstherapie
18	A Safety and Efficacy Study to Evaluate AMG 334 in Migraine Prevention. 2015. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02630459	Andere Vergleichstherapie
19	A Safety and Efficacy Study to Evaluate AMG 334 in Migraine Prevention. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630459	Duplikat
20	A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies. 2017. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03096834	Andere Vergleichstherapie
21	A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096834	Duplikat
22	A Study of Gastrointestinal Emptying Time in Adult Participants With Migraine Before and After Start of a mAb CGRP Antagonist. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04294147	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
23	A Study of Gastrointestinal Emptying Time in Adult Participants With Migraine Before and After Start of a mAb CGRP Antagonist. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294147	Duplikat
24	A Study of the Effects of AMG 334 to Prevent Migraine Headaches. 2013. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001707-36	Andere Vergleichstherapie
25	A Study of the Effects of AMG 334 to Prevent Migraine Headaches. 2013. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005331-90	Andere Vergleichstherapie
26	A Study of the Effects of AMG 334 to Prevent Migraine Headaches. 2014. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005311-27	Andere Vergleichstherapie
27	A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention. 2014. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02174861	Andere Vergleichstherapie
28	A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention. 2014. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174861	Duplikat
29	A study to evaluate the effects of AMG334 compared to placebo medication in the prophylactic treatment of migraine in adult patients who have already tried other prophylactic migraine treatments unsuccessfully. 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002211-18	Andere Vergleichstherapie
30	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention. 2014. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02066415	Andere Vergleichstherapie
31	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention. 2014. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066415	Duplikat
32	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Medication Overuse Headache. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03971071	Andere Vergleichstherapie
33	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Medication Overuse Headache. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971071	Duplikat
34	AMG 334 20160172 Pediatric Migraine PK Study. 2018. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03499119	Andere Population
35	AMG 334 20160172 Pediatric Migraine PK Study. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499119	Duplikat
36	An open label, randomized, parallel group study to characterize pharmacokinetics, safety and tolerability of a single subcutaneous dose of erenumab in healthy Chinese subjects. 2020. Abrufbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52648	Andere Population
37	An Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 334. 2015. Abrufbar unter:	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005311-27	
38	Ascending Multiple-Doses of Erenumab (AMG 334) in Healthy Adults and in Migraine Patients. 2012. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01723514	Andere Vergleichstherapie
39	Ascending Multiple-Doses of Erenumab (AMG 334) in Healthy Adults and in Migraine Patients. 2012. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723514	Duplikat
40	Ascending Single Doses of Erenumab (AMG 334) in Healthy Adults and Migraine Patients. 2012. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688739	Andere Vergleichstherapie
41	Ascending Single Doses of Erenumab (AMG 334) in Healthy Adults and Migraine Patients. 2012. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688739	Duplikat
42	Assessment of Prolonged Safety and tOLerability of in Migraine Patients in a Long-term OpeN-label Study. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04084314	Andere Vergleichstherapie
43	Assessment of Prolonged Safety and tOLerability of in Migraine Patients in a Long-term OpeN-label Study. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084314	Duplikat
44	Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04265755	Andere Vergleichstherapie
45	Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04265755	Duplikat
46	Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response, a Phase 4 Investigational Open-label Study (INTERROGATE). 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002331-28	Andere Vergleichstherapie
47	Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response, a Phase 4 Investigational Open-label Study (INTERROGATE) - INTERROGATE. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002331-28	Duplikat
48	CGRP Inhibition, Autonomic Function, and Migraine. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04628429	Andere Vergleichstherapie
49	CGRP Inhibition, Autonomic Function, and Migraine. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04628429	Duplikat
50	Comprehensive Assessment of Erenumab Efficacy in Subjects With High Frequency Episodic Migraine With at Least 1 Previously Failed Preventive Treatment: a Global, Double-blind, Placebo-controlled Phase 4 Study. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003646-33	Andere Vergleichstherapie
51	Effect of Erenumab-aooe on Disability and Work Productivity in Employed Subjects With Episodic Migraine. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03912337	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
52	Effect of Erenumab-aooe on Disability and Work Productivity in Employed Subjects With Episodic Migraine. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912337	Duplikat
53	Efficacy and Safety of Erenumab in Pediatric Subjects With Chronic Migraine. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03832998	Andere Population
54	Efficacy and Safety of Erenumab in Pediatric Subjects With Chronic Migraine. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832998	Duplikat
55	Efficacy and Safety of Erenumab in Pediatric Subjects With Episodic Migraine. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836040	Andere Population
56	Efficacy and Safety of Erenumab in Pediatric Subjects With Episodic Migraine. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836040	Duplikat
57	Efficacy and Tolerability of Erenumab in the Prophylactic Treatment of Persistent Post-Traumatic Headache. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03974360	Andere Population
58	Efficacy of AJOVY (Fremanezumab-vfrm) on Interictal Migraine Related Burden. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04461795	Andere Interventionstherapie
59	Efficacy of Erenumab on Functional Impact of Migraine. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04465357	Andere Vergleichstherapie
60	Efficacy of Erenumab on Functional Impact of Migraine. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04465357	Duplikat
61	Erenumab (AMG 334) Plus Combined Oral Contraceptive Drug Interaction Study in Healthy Females. 2016. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02792517	Andere Population
62	Erenumab (AMG 334) Plus Combined Oral Contraceptive Drug Interaction Study in Healthy Females. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792517	Duplikat
63	Erenumab - Comprehensive Assessment of Efficacy in (High-Frequency) Episodic Migraine. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04252742	Andere Vergleichstherapie
64	Erenumab - Comprehensive Assessment of Efficacy in (High-Frequency) Episodic Migraine. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252742	Duplikat
65	Erenumab for Idiosyncratic Facial Pain. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249427	Andere Population
66	Functional MRI study of the central effects of erenumab in patients with episodic migraine. 2021. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004875-11	Andere Vergleichstherapie
67	Galcanzumab for Vestibular Migraine. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417361	Andere Interventionstherapie
68	Hypersensitivity to CGRP as a Predictive Biomarker of Migraine Prevention With Erenumab. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04592952	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
69	Hypersensitivity to CGRP as a Predictive Biomarker of Migraine Prevention With Erenumab. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592952	Duplikat
70	Imaging the Migraine Brain Pre- and Post-Erenumab. 2018. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03773562	Andere Vergleichstherapie
71	Imaging the Migraine Brain Pre- and Post-Erenumab. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773562	Duplikat
72	Medicinal vs. Orthotic Comparison for Migraine Prevention: A Double-Blind Study. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04547179	Andere Interventionstherapie
73	MicroRNA Profile and Erenumab Treatment. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04659226	Andere Vergleichstherapie
74	MicroRNA Profile and Erenumab Treatment. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659226	Duplikat
75	Neurophysiological, Biomolecular and Psychological Aspects of Erenumab Treatment in Chronic Migraine. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04361721	Andere Vergleichstherapie
76	Neurophysiological, Biomolecular and Psychological Aspects of Erenumab Treatment in Chronic Migraine. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361721	Duplikat
77	Novel Insight Into Migraine Pathophysiology and Galcanezumab Mechanisms of Action. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04271202	Andere Interventionstherapie
78	Phase I, Double-Blind, Placebo, MAD Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK, and PD of AMG 333 in Healthy Subjects and Migraine Subjects. 2014. Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02132429	Andere Vergleichstherapie
79	Registry for Migraine - Clinical Core. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04603976	Andere Vergleichstherapie
80	Registry for Migraine - Clinical Core. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04603976	Duplikat
81	Registry for Migraine - Structural and Functional MRI Before and After Erenumab Treatment. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674020	Andere Vergleichstherapie
82	Safety, Tolerability & Drug Interaction Study of Ubrogepant With Erenumab or Galcanezumab in Participants With Migraine. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179474	Andere Vergleichstherapie
83	Safety, Tolerability & Drug Interaction Study of Ubrogepant With Erenumab or Galcanezumab in Participants With Migraine. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179474	Duplikat
84	Sense, rhYhm & Networks: the study of how erenumab modulates CHRONic migraine. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002224-32	Andere Vergleichstherapie
85	Single-Ascending Dose Study of AMG 333 in Healthy Subjects and Subjects With Migraines. 2013. Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01953341	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
86	Study of Efficacy and Safety of AMG 334 in Adult Episodic Migraine Patients. 2020. Abrufbar unter: https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4687	Andere Vergleichstherapie
87	Study of Efficacy and Safety of AMG 334 in Adult Episodic Migraine Patients. 2018. Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20815	Andere Vergleichstherapie
88	Study of Efficacy and Safety of AMG 334 in Adult Episodic Migraine Patients. 2017. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03333109	Andere Vergleichstherapie
89	Study of Efficacy and Safety of AMG 334 in Adult Episodic Migraine Patients. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333109	Duplikat
90	Study of Efficacy and Safety of Erenumab in Adult Chronic Migraine Patients. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03867201	Andere Vergleichstherapie
91	Study of Efficacy and Safety of Erenumab in Adult Chronic Migraine Patients. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867201	Duplikat
92	Study of efficacy and safety of erenumab in adult subjects with chronic migraine. 2020. Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44407	Andere Vergleichstherapie
93	Study of Quality of life in subjects with chronic or high-frequency episodic migraine and associated comorbidities treated with erenumab. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001820-36	Andere Vergleichstherapie
94	Study of Quality of Life in Subjects With Chronic or High-frequency Episodic Migraine and Associated Comorbidities Treated With Erenumab. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04114630	Andere Vergleichstherapie
95	Study of Quality of Life in Subjects With Chronic or High-frequency Episodic Migraine and Associated Comorbidities Treated With Erenumab. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114630	Duplikat
96	Study of Sustained Benefit of Erenumab in Adult Episodic Migraine Patients. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03927144	Laufende Studie
97	Study of Sustained Benefit of Erenumab in Adult Episodic Migraine Patients. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927144	Duplikat
98	Study to assess the long-term safety and tolerability of erenumab in migraine patients. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002201-22	Andere Vergleichstherapie
99	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) Compared to Placebo in Migraine Prevention. 2015. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02483585	Andere Vergleichstherapie
100	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) Compared to Placebo in Migraine Prevention. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483585	Duplikat
101	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention. 2015. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02456740	Andere Vergleichstherapie
102	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456740	Duplikat

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
103	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention. 2013. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952574	Andere Vergleichstherapie
104	The Effect of Anti-calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Receptor Antibodies on the Headache Inducing Properties of CGRP and Cilostazol in Migraine Patients. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04452929	Andere Vergleichstherapie
105	The Effect of Anti-calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Receptor Antibodies on the Headache Inducing Properties of CGRP and Cilostazol in Migraine Patients. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452929	Duplikat
106	To Evaluate the Blockade of CGRP in Preventing PACAP-38 Induced Migraine-like Attacks With AMG 334 in Migraine Patients. 2015. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02542605	Andere Vergleichstherapie
107	To Evaluate the Blockade of CGRP in Preventing PACAP-38 Induced Migraine-like Attacks With AMG 334 in Migraine Patients. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542605	Duplikat
108	Treadmill Cardiovascular Safety Study of Erenumab (AMG 334). 2015. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02575833	Andere Vergleichstherapie
109	Treatment of Chronic Migraine With Erenumab Alone or as an Add on Therapy. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04152434	Andere Vergleichstherapie
110	Treatment of Chronic Migraine With Erenumab Alone or as an Add on Therapy. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152434	Duplikat

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HER-MES

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, die Sicherheit und Wirksamkeit von Erenumab im Vergleich zu Topiramat in der höchsten verträglichen Dosis bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zu zeigen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die vorliegende Studie war eine randomisierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie mit double-dummy Design und 2 Behandlungsgruppen in einer Kohorte bei erwachsenen Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne, die entweder behandlungsnaiv waren oder bis zu 3 fehlgeschlagene Therapieversuche (Nichteignung bzw. Unverträglichkeit) mit Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin oder Flunarizin aufwiesen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in einen der folgenden Studienarme randomisiert: Erenumab oder Topiramat. Dabei erfolgte eine Stratifizierung anhand der Anzahl der monatlichen Migränetage. Die Studie umfasste 4 Phasen: Screening (bis zu 2 Wochen), Baseline (4 Wochen), doppelblinde Behandlungsphase (24 Wochen) und Follow-up (4 Wochen).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (vom 25.02.2019):</u> Implementierung einer weiteren Sicherheitsprozedur in Übereinstimmung mit der SmPC für Topiramat (1 Woche Ausschleichen der Medikation nach Studienende oder Medikationsabbruch gemäß SmPC) sowie Anpassung der Follow-Up-Phase in Hinblick auf die EU-Zulassung von Erenumab (Reduktion von 12 auf 4 Wochen, da keine Nachbeobachtungszeit zur Sicherheit durch die SmPCs vorgegeben ist). Weiterhin wurden Änderungen am Protokoll vorgenommen, um einige Kriterien und Prozeduren im Protokoll zu korrigieren und zu erklären. <u>Amendment 2 (vom 06.06.2019):</u> Erweiterung der Einschlusskriterien auf Patienten mit chronischer Migräne. Weiterhin wurden Änderungen am Protokoll vorgenommen, um einige Kriterien und Prozeduren im Protokoll zu korrigieren und zu erklären.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <u>Während der Screening-Phase:</u> 1. Der Patient ist in der Lage, die Beschaffenheit, Bedeutsamkeit und Zielsetzung der klinischen Studie zu erkennen. Eine schriftliche Einverständniserklärung ist einzuholen, bevor jegliche Untersuchung stattfinden kann. 2. Erwachsene im Alter von ≥ 18 und ≤ 65 Jahren zum Screening-Zeitpunkt 3. Dokumentierte Migräne in der Vorgeschichte (mit oder ohne Aura) über mindestens 12 Monate vor dem Screening entsprechend der ICHD-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3-Definition (International Classification of Headache Disorders – 3rd Edition) 4. Durchschnittlich mindestens 4 Migränetage pro Monate (in mindestens zwei unterschiedlichen Migräneattacken) (entsprechend den ICHD-3-Kriterien) über die letzten 3 vollen Monate vor Screening basierend auf retrospektiver Berichterstattung. 5. N/A (Einschlusskriterium war nach Amendment 2 obsolet) 6. Die Patienten müssen entweder behandlungsnaiv sein oder auf 3 der folgenden prophylaktischen Therapien nicht angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sein: • Propranolol/Metoprolol, Amitriptylin, Flunarizin 7. Patienten mit nicht-pharmakologischen Therapien (z. B. Biofeedback, Psychotherapie oder andere lokal akzeptierten und zugelassenen Migränebehandlungen) müssen diese konstant über mindestens die letzten 3 Monate vor Baseline erhalten haben. Erläuterungen zu Kriterium 6: • Therapieversagen aufgrund von mangelnder Wirksamkeit ist definiert als „keine bedeutsame Reduzierung der Kopfschmerzhäufigkeit nach Einnahme der entsprechenden Medikation über einen angemessenen Zeitraum (mindestens 2 bis 3 Monate werden von den Behandlungsleitlinien der European Headache Federation empfohlen) in allgemein anerkannten Dosierungen basierend auf der Einschätzung des Arztes innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening“ • Therapieversagen aufgrund von mangelnder Verträglichkeit ist definiert als „dokumentierter Therapieabbruch der entsprechenden Medikation aufgrund unerwünschter Ereignisse zu irgendeiner Zeit vor dem Screening“ • „nicht geeignet“ zum Zwecke der Studie ist definiert als „der Patient wird aufgrund medizinischer Gründe als nicht geeignet für die Therapie betrachtet, solche Gründe können Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen im lokalen Label, in nationalen Leitlinien oder anderen lokal bindenden Dokumenten sein“, bestätigt durch den behandelnden Arzt <u>Während der Baseline-Phase</u> 8. ≥ 4 Migränetage während der Baseline-Phase, bestätigt durch das elektronische Migränetagebuch eDiary 9. ≥ 80 %ige Compliance beim Ausfüllen des eDiary in der Baseline-Phase Ausschlusskriterien 1. Der Patient war bei Ausbruch der Migräne älter als 50 Jahre. 2. Der Patient ist nicht in der Lage die Migräne von anderen Kopfschmerzen zu unterscheiden. 3. Cluster-Kopfschmerz oder hemiplegischer Migränekopfschmerz in der Vorgeschichte 4. Vorbehandlung mit Topiramat, Valproat oder Botulinumtoxin Typ A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Anwendung einer medikamentösen Migräne-Prophylaxe innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder eines Medizinprodukts oder sonstiger Therapie innerhalb eines Monat vor Beginn der Baseline-Phase oder während der Baseline-Phase 6. Anwendung eines der folgenden Arzneimittel unabhängig von der Indikation im Monat vor der Baseline-Phase oder während der Baseline-Phase: • Opioid- oder butalbitalhaltige Analgetika ≥ 4 Tage pro Monat 7. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Patient während der Studie ausgeschlossene Medikation, Medizinprodukte oder Prozeduren benötigen wird (z. B. okzipitale Nervenstimulatoren oder transkranielle Magnetstimulation) 8. Aktive chronische Schmerzsyndrome (z. B. Fibromyalgie oder chronischer Beckenschmerz) 9. Vorliegen einer schweren psychiatrischen Erkrankung (wie Schizophrenie, bipolare Störung oder Typ-B-Persönlichkeitsstörung, die möglicherweise die Fähigkeit zum adäquaten Berichten von klinischen Ergebnissen beeinträchtigen) – aktuell oder in der Vorgeschichte. 10. Vorliegen von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening, basierend auf der Krankenakte oder vom Patienten selbst berichtet. 11. Aktuelles Vorliegen einer Depression basierend auf einem BDI-II-Gesamtwert > 19 beim Screening. Patienten mit einer Angststörung und/oder Major Depression dürfen an der Studie teilnehmen, sofern sie von ihrem Prüfarzt als stabil eingeschätzt werden und sie <u>nicht mehr als eine</u> Medikation pro Erkrankung einnehmen. Zusätzlich müssen sie seit 3 Monaten vor Beginn der Baseline-Phase auf einer stabilen Dosis eingestellt sein. 12. Anfallsleiden oder andere schwerwiegende neurologische Erkrankungen außer Migräne in der Vorgeschichte. 13. Antwort mit „ja“ auf Item 4 oder 5 im Abschnitt zu Suizidgedanken der Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität (C-SSRS), falls diese Gedanken in den letzten 6 Monaten auftraten, oder „ja“ auf jegliches Item im Abschnitt suizidales Verhalten außer bei der Frage zu „nichtsuizidalem selbstschädigenden Verhalten“ (ebenfalls im Abschnitt zu suizidalem Verhalten enthalten), falls dieses Verhalten in den vergangenen 2 Jahren auftrat. 14. Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris oder Koronararterien-Bypass Operation oder eine andere Revaskularisationsoperationen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening 15. Diagnostizierte Anomalien im EKG, die ein bedeutsames Sicherheitsrisiko für Studienteilnehmer darstellen – aktuell oder in der Vorgeschichte. 16. Vorgeschichte einer Malignität eines Organsystems (außer Basalzellkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ), behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, unabhängig davon, ob es Anhaltspunkte für lokales Wiederauftreten oder Metastasen gibt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		17. Lebererkrankung aus der Vorgeschichte oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ oder ALT oder AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, festgestellt beim initialen Screening 18. Schwangere oder stillende Frauen 19. Frauen im gebärfähigen Alter, definiert als Frauen, die körperlich dazu in der Lage sind, schwanger zu werden, außer bei Anwendung hoch effektiver Verhütungsmethoden während der Behandlung mit und für 110 Tage nach Absetzen der Studienmedikation. Hoch effektive Verhütungsmethoden beinhalten die folgenden: • Vollständige Abstinenz (wenn es im Einklang mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin steht). Periodische Abstinenz (z. B. nach Kalender, Ovulation, symptothermaler Methode, Post-Ovulation-Methoden) und Coitus interruptus stellen keine akzeptierten Methoden der Kontrazeption dar • Weibliche Sterilisation (operative bilaterale Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie), vollständige Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens 6 Wochen vor Applikation der Studienmedikation. Bei Vorliegen einer Ovariectomie allein muss eine Untersuchung der Hormonlevel zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchgeführt werden. • Männliche Sterilisation (mindestens 6 Monate vor dem Screening). Bei weiblichen Studienteilnehmern sollte der vasktomierte männliche Partner der einzige Partner sein und eine medizinische Untersuchung den Erfolg des Eingriffs bestätigen. • Anwendung einer oralen (Östrogen und Progesteron), injizierten oder implantierten hormonellen Kontrazeptionsmethode oder Einsetzen eines Intrauterinpessars oder einer Hormonspirale oder andere Formen der hormonellen Kontrazeption mit vergleichbarer Wirksamkeit (Versagensrate $< 1 \%$), z. B. Vaginalring oder Verhütungspflaster • Kommt eine orale Kontrazeptionsmethode zum Einsatz, sollte die Frau vor Einnahme der Studienmedikation mindestens über 3 Monate stabil eingestellt sein Frauen werden nach 12 Monaten natürlicher (spontaner) Amenorrhö mit einem passenden klinischen Profil (z. B. passendes Alter, vasomotorische Symptome) als postmenopausal und nicht gebärfähig betrachtet oder wenn sie eine operative bilaterale Ovariectomie (mit oder ohne Hysterektomie), vollständige Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens 6 Wochen vor Applikation der Studienmedikation hatten. Bei Vorliegen einer Ovariectomie allein muss eine Untersuchung der Hormonlevel zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchgeführt werden. 20. Anwendung anderer Prüfpräparate innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Studieneinschluss oder bis der erwartete pharmakodynamische Effekt auf den Ausgangswert zurückgeht, je nachdem, was länger dauert. 21. Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder deren Hilfsstoffe (einschließlich Topiramate) oder Latex in der Vorgeschichte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		22. Patienten, die für die Behandlung mit Topiramat gemäß SmPC nicht geeignet sind. Die Bedingungen, die unter Punkt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Topiramat, z. B. Risiko für eine / vorherige Nephrolithiasis, eingeschränkte Nierenfunktion, Risiko für eine / vorherige Augenerkrankung, Risiko für eine / vorherige metabolische Azidose) gelistet sind, können nach Ermessen des Prüfarztes als Ausschlusskriterien betrachtet werden. 23. Jegliche frühere Anwendung von (Prüf-)Arzneimitteln zur Migräne-Prophylaxe mit Wirkung auf den CGRP-Pfad, einschließlich im Rahmen früherer Erenumab-Studien 24. Nach bestem Wissen des Patienten und des Prüfarztes ist es unwahrscheinlich, dass der Patienten dazu in der Lage ist, alle durch das Studienprotokoll vorgegebenen Visiten und Prozeduren zu absolvieren und/oder alle nötigen Studienverfahren zu erfüllen (z. B. das eigenständige Ausfüllen des eDiary) 25. Patienten, die möglicherweise vom Sponsor oder Prüfarzt abhängig sind 26. Der Patient ist aufgrund eines Beschlusses der Justiz- oder Verwaltungsbehörde an eine Einrichtung gebunden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Doppelblinde Behandlungsphase mit double-dummy Design: <u>Prüfpräparat:</u> 1×70mg/1mL (70 mg) in einer Fertigspritze, alle 4 Wochen 2×70mg/1mL (140 mg) in Fertigspritzen, alle 4 Wochen Die Erenumab-Dosis betrug durchgehend 70 mg oder 140 mg. Bei unzureichendem Ansprechen war eine Dosistitration von 70 mg zu 140 mg erlaubt. Eine Dosisreduktion von 140 mg zu 70 mg war nicht erlaubt. <u>Kontrollpräparat:</u> Topiramat 25 mg und 50 mg in Blistern wurde wie folgt verabreicht: <i>Titrationphase (6 Wochen):</i> Gemäß Fachinformation ist 100 mg/Tag die empfohlene Dosis für Topiramat. Erste Woche: Topiramat 25 mg abends. Nach der ersten Woche mit 25 mg wird die Dosis wöchentlich um 25 mg erhöht, bis die höchste verträgliche Dosis erreicht ist. Einzelne Patienten können eine Dosis länger als eine Woche beibehalten, wenn für nötig erachtet, aber es sollte kein Aufwand gescheut werden, die empfohlenen 100 mg zu erreichen. Nur wenn das als unmöglich betrachtet wird, kann der Patienten die Erhaltungsphase mit einer niedrigeren Dosis beginnen. Der Patienten beginnt daraufhin die Erhaltungsphase mit der höchsten verträglichen Dosis, die er innerhalb der 6 Wochen Titration erreicht hat, wobei die niedrigste Dosis 50 mg (2×25 mg/Tag), die mittlere Dosis 75 mg (1×25 mg und 1×50 mg/Tag) und die höchste und empfohlene Dosis 100 mg (2×50 mg/Tag) Topiramat beträgt. Die Patienten nehmen eine Tablette morgens und eine abends. Dosisreduktion ist nicht erlaubt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Erhaltungsphase (18 Wochen):</i> Die Patienten bleiben auf der höchsten verträglichen Dosis, die während der Titrationsphase bestimmt wurde. <i>Ausschleichen (1 Woche):</i> Patienten, die eine tägliche Dosis von 75 mg oder 100 mg Topiramat einnehmen, sollten Topiramat nach Visite 199 oder nach Studienmedikationsabbruch ausschleichen. Dabei wird die tägliche Dosis Topiramat für eine Woche um 50 mg reduziert. <u>Placebo zum Prüfpräparat:</u> 1×Placebo-Fertigspritze, alle 4 Wochen 2×Placebo-Fertigspritzen, alle 4 Wochen <u>Placebo zum Kontrollpräparat:</u> Placebo-Tabletten für 25 mg und 50 mg Topiramat in Blistern
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Anteil der Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase die Studienmedikation aufgrund von UE abbrechen <u>Sekundäres Zielkriterium:</u> Anteil der Patienten, die eine mindestens 50 %ige Reduktion der Migränetage/Monat über die letzten 3 Monate (Monat 4, 5 und 6) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline erreichen (50 %-Responderrate) <u>Explorative Zielkriterien:</u> Veränderung der Migränetage/Monat über die letzten 3 Monate (Monat 4, 5 und 6) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Anteil der Patienten, die eine mindestens 50 %ige Reduktion der Migränetage/Monat im ersten Monat der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline erreichen Veränderung im HIT6 bis Woche 24 vs. Baseline Anteil der Patienten, die sich bis Woche 24 um mindestens 5 Punkte ab Baseline im HIT-6 verbessern Veränderung im SF-36 v.2 (PCS und MCS) bis Woche 24 vs. Baseline Anteil der Patienten, die sich bis Woche 24 um mindestens 5 Punkte ab Baseline im PCS und MCS verbessern Veränderung der Behandlungszufriedenheit bis Woche 6 bzw. 24 vs. Baseline Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während der doppelblinden Behandlungsphase Anteil der Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase die Studienmedikation aufgrund jeglicher Ursache abbrechen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um die Überlegenheit von Erenumab gegenüber Topiramaten hinsichtlich der Behandlungsabbrüche aufgrund von UEs (geringerer Anteil an Patienten) bei einem zweiseitigen alpha-Level von 0,05 mit 90 %iger Power zu zeigen, wird von den folgenden Annahmen ausgegangen: Die tatsächliche Abbruchrate beträgt 9 % unter Erenumab und 18 % unter Topiramaten für Patienten mit 4 – 14 Migränetagen pro Monat sowie 9 % unter Erenumab und 11 % unter Topiramaten für Patienten mit ≥ 15 Migränetagen pro Monat. In der Studie werden folglich 750 Patienten (n=375 pro Behandlungsgruppe) einschließlich maximal 35 Patienten mit ≥ 15 Migränetagen pro Monat (ca. 10 % der Patienten pro Behandlungsgruppe) benötigt. Diese Annahmen beruhen auf klinischen Studie zu Topiramaten und Erenumab. Dieser Fallzahlberechnung lag weiterhin die Annahme zugrunde, dass ein ähnlicher Behandlungseffekt wie in früheren Erenumab-Studien zu episodischer und chronischer Migräne erzielt werden soll.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend. Zwischenanalyse war keine geplant, die Studie wurde regelhaft zu Ende geführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern stratifiziert nach Migränetagen pro Monat automatisiert, erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war nach der monatlichen Migränekopfschmerzhäufigkeit während der Baseline-Phase stratifiziert: 4 – 7 vs. 8 – 14 vs. ≥ 15 Migränetage/Monat.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Um sicherzustellen, dass die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen unverzerrt blieb und vor Patienten und Prüfern sowie deren Mitarbeitern geheim gehalten werden konnte, wurden die Randomisierungsnummern mit folgendem Vorgehen generiert. Eine Randomisierungsliste wurde vom Interactive Response Technology (IRT)-Provider unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern stratifiziert nach Migränetagen pro Monat automatisiert, erstellt. Diese Randomisierungsnummern sind mit den unterschiedlichen Behandlungsarmen verbunden und diese wiederum mit Medikationsnummern. Eine separate Medikationsliste wurde von oder unter der Verantwortlichkeit von Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Medikationsnummern zu Packungen mit dem Prüfpräparat automatisiert, erstellt. Der Randomisierungsplan für die Patienten wurde von einem Mitglied der Randomisierungsgruppe überprüft und freigegeben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zur Visite 101 wurden alle Patienten mit einem IRT-System in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierungsliste wurde vom IRT-Provider erstellt. Der Prüfarzt oder sein Vertreter kontaktierte das IRT nachdem er bestätigt hatte, dass der Patienten alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Das IRT teilte dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die verwendet wurde, um den Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuordnen und um eine Medikationsnummer für das erste Paket an Studienmedikation für diesen Patienten zu bestimmen. Die Randomisierungsnummer wurde dem Anrufer nicht mitgeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz: 1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office. 2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren. Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe Punkt 2 bei Item 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse des primären Zielkriteriums <u>Nullhypothese:</u> Die Häufigkeit von Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE ist in beiden Behandlungsgruppen gleich. <u>Alternative Hypothese:</u> Die Häufigkeiten im Vergleich von Erenumab mit Topiramate sind nicht gleich. Statistische Hypothese: $H_0: \frac{p_1}{1-p_1} \div \frac{p_0}{1-p_0} = 1$ wobei p_j der Wahrscheinlichkeit für Behandlungsabbrüche aufgrund von UE in der Behandlungsgruppe j entspricht j = 0 entspricht der Behandlungsgruppe mit Topiramate j = 1 entspricht der Behandlungsgruppe mit Erenumab Ein Odds Ratio, das sich nicht signifikant von 1 unterscheidet, würde bedeuten, dass es keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE gibt. Die statistische Hypothese wird im Rahmen einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (4 – 7 vs. 8 – 14 vs. ≥ 15 Migränetage/Monat) getestet:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>logit (proportion) = treatment group + stratification factor</i> Das resultierende Odds Ratio mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und entsprechendem p-Wert werden gezeigt. Das Signifikanzlevel wurde bei 0,05 angesetzt. Bei einem signifikantem Ergebnis ($p(\text{odds ratio} = 1) \leq 0,05$) wird die Überlegenheit von Erenumab nur dann beansprucht, wenn der Effekt in die richtige Richtung geht, d. h. wenn die Häufigkeit unter Erenumab geringer als unter Topiramat ist. Zusätzlich zum Odds Ratio werden noch das geschätzte Relative Risiko und die Risikodifferenz (mit 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten) für das primäre Zielkriterium berechnet. Die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte werden basierend auf der Normalverteilung berechnet. Falls in einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, wird zu jedem Behandlungsarm 1 Patient mit 0,5 Ereignissen hinzugefügt, um ein Relatives Risiko berechnen zu können. In diesem Fall wird kein Odds Ratio geschätzt. Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufgetreten sind, wird kein Odds Ratio geschätzt, die Nullhypothese wird nicht getestet und kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird in Anspruch genommen. Auch das Relative Risiko wird nicht berechnet. Als Sensitivitätsanalyse wurde die primäre Analyseverfahren auf das explorative Zielkriterium „Behandlungsabbrüche aufgrund jeglicher Ursache“ angewendet. Für jeden Patienten kann ein Wert bezüglich des primären Zielkriteriums bestimmt werden, sodass kein Umgang mit fehlenden Werten definiert werden muss. Analyse des sekundären Zielkriteriums <u>Nullhypothese:</u> Die Häufigkeit für das Erreichen einer mindestens 50 %igen Reduktion der Migränetage/Monat ab Baseline ist in beiden Behandlungsgruppen gleich. <u>Alternative Hypothese:</u> Die Häufigkeiten im Vergleich von Erenumab mit Topiramat sind nicht gleich. Statistische Hypothese: $H_0: \frac{p_1}{1-p_1} \div \frac{p_0}{1-p_0} = 1$ wobei p_j der Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer mindestens 50 %igen Reduktion der Migränetage/Monat ab Baseline in der Behandlungsgruppe j entspricht j = 0 entspricht der Behandlungsgruppe mit Topiramat j = 1 entspricht der Behandlungsgruppe mit Erenumab Ein Odds Ratio, das sich nicht signifikant von 1 unterscheidet, würde bedeuten, dass es keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Erreichens einer mindestens 50 %igen Reduktion der Migränetage/Monat ab Baseline gibt. Die statistische Hypothese wird im Rahmen einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (4 – 7 vs. 8 – 14 vs. ≥ 15 Migränetage/Monat) getestet: <i>logit (probability) = treatment group + stratification factor</i>

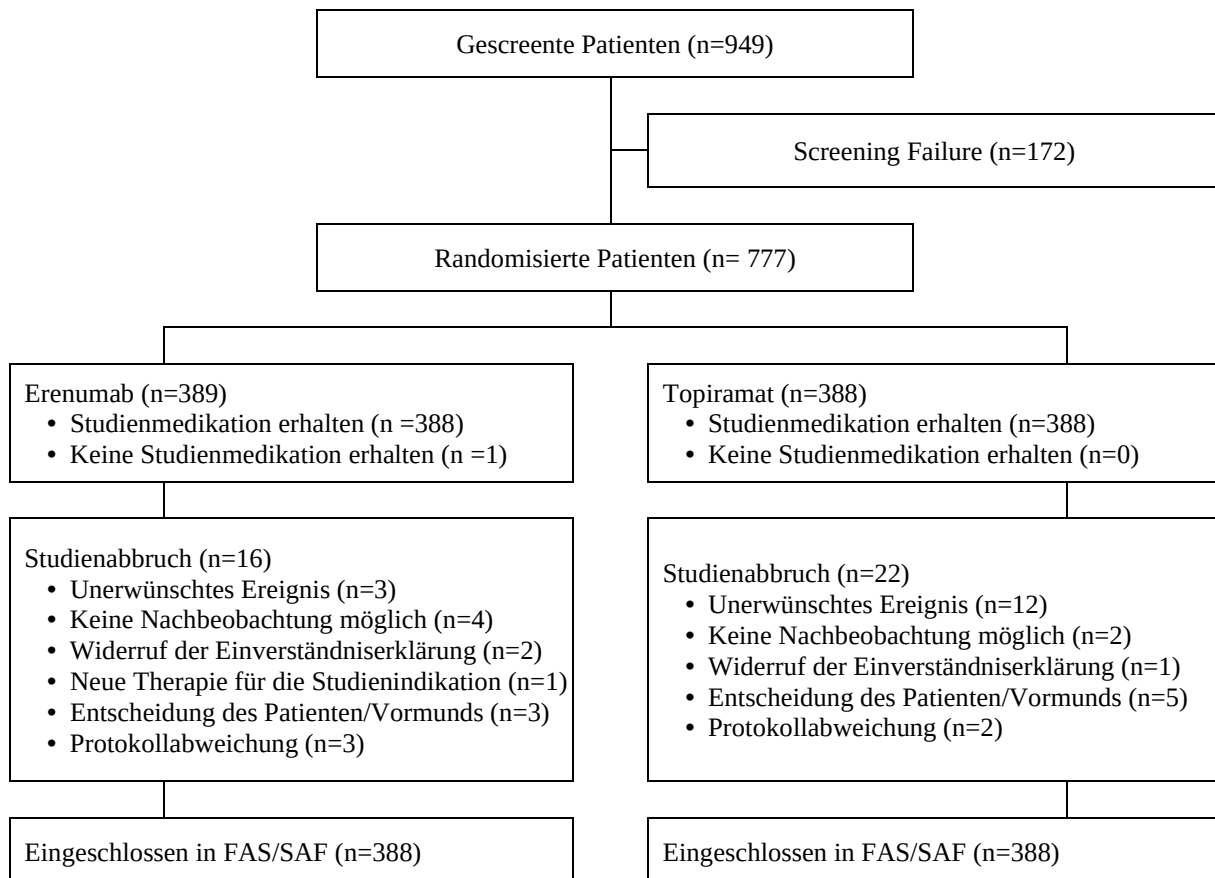
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Das resultierende Odds Ratio mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall und entsprechendem p-Wert werden gezeigt. Das Signifikanzlevel wurde bei 0,05 angesetzt. Bei einem signifikantem Ergebnis ($p(\text{odds ratio} = 1) \leq 0,05$) wird die Überlegenheit von Erenumab nur dann beansprucht, wenn der Effekt in die richtige Richtung geht, d. h. wenn die Häufigkeit unter Erenumab höher als unter Topiramat ist. Zusätzlich zum Odds Ratio werden noch das geschätzte Relative Risiko und die Risikodifferenz (mit 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten) für das sekundäre Zielkriterium berechnet. Die dazugehörigen Konfidenzintervalle und p-Werte werden basierend auf der Normalverteilung berechnet. Falls in einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, wird zu jedem Behandlungsarm 1 Patient mit 0,5 Ereignissen hinzugefügt, um ein Relatives Risiko berechnen zu können. In diesem Fall wird kein Odds Ratio geschätzt. Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufgetreten sind, wird kein Odds Ratio geschätzt, die Nullhypothese wird nicht getestet und kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird in Anspruch genommen. Auch das Relative Risiko wird nicht berechnet. Patienten mit fehlenden Daten zu diesem Endpunkt werden als Non-Responder imputiert (Non-Responder imputation). Analyse der explorativen Zielkriterien <u>Veränderung der Migränetage/Monat über die letzten 3 Monate (Monat 4, 5 und 6) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</u> Analyse mit einem linearen Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (MMRM), einschließlich Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktor, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite – ohne Imputation fehlender Werte. Zusätzlich ausgegeben wurde deskriptive Statistik für beobachtete Werte. <u>Anteil der Patienten, die eine mindestens 50 %ige Reduktion der Migränetage/Monat im ersten Monat der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline erreichen</u> Analyse mit logistischer Regression, einschließlich Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktor. Patienten mit fehlenden Werten im ersten Monat der doppelblinden Behandlungsphase wurden als Non-Responder imputiert. Zusätzlich berechnet wurden deskriptive Statistik für beobachtete Werte sowie das Relative Risiko und die Risikodifferenz. <u>Veränderung im HIT6 bis Woche 24 vs. Baseline</u> Analyse mit einem linearen Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (MMRM), einschließlich Behandlungsgruppe, Baselinewert, Stratifizierungsfaktor, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite – ohne Imputation fehlender Werte. Zusätzlich ausgegeben wurde deskriptive Statistik für beobachtete Gesamtwerte sowie Shift-Tabellen für die Kategorienwerte. <u>Anteil der Patienten, die sich bis Woche 24 um mindestens 5 Punkte ab Baseline im HIT-6 verbessern</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse mit logistischer Regression, einschließlich Behandlungsgruppe, Baselinewert und Stratifizierungsfaktor. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder imputiert. Zusätzlich berechnet wurden deskriptive Statistik für beobachtete Werte sowie das Relative Risiko und die Risikodifferenz. <u>Veränderung im SF-36 v.2 (PCS und MCS) bis Woche 24 vs. Baseline</u> Analyse mit einem linearen Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (MMRM), einschließlich Behandlungsgruppe, Baselinewert, Stratifizierungsfaktor, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite – ohne Imputation fehlender Werte. Der Test für den Behandlungsunterschied erfolgte mittels linearer Kontraste. Zusätzlich ausgegeben wurde deskriptive Statistik für beobachtete Gesamtwerte.. <u>Anteil der Patienten, die sich bis Woche 24 um mindestens 5 Punkte ab Baseline im PCS und MCS verbessern</u> Analyse mit logistischer Regression, einschließlich Behandlungsgruppe, Baselinewert und Stratifizierungsfaktor. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder imputiert. Zusätzlich berechnet wurden deskriptive Statistik für beobachtete Werte sowie das Relative Risiko und die Risikodifferenz. <u>Veränderung der Behandlungszufriedenheit bis Woche 6 bzw. 24 vs. Baseline</u> Analyse mit einem linearen Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (MMRM), einschließlich Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktor, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite – ohne Imputation fehlender Werte. Der Test für den Behandlungsunterschied erfolgte mittels linearer Kontraste. Zusätzlich ausgegeben wurde deskriptive Statistik für beobachtete Gesamtwerte. <u>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während der doppelblinden Behandlungsphase</u> Analyse mit logistischer Regression, einschließlich Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktor – ohne Imputation fehlender Werte. Zusätzlich berechnet wurden deskriptive Statistik für beobachtete Werte sowie das Relative Risiko und die Risikodifferenz. Für alle explorativen Zielkriterien wurden das Relative Risiko und die Risikodifferenz analog zur Methodik für das primäre Zielkriterium berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Das primäre Zielkriterium wurde in den folgenden Subgruppen analysiert: • Stratifizierungsfaktor (4 – 7 vs. 8 – 14 vs. ≥ 15 Migränetage/Monat) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Vorbehandlung (naiv vs. vorangegangenes Therapieversagen auf Propranolol/Metoprolol, Amitriptylin, Flunarizin) Abgesehen von diesen waren keine weiteren Subgruppenanalysen a priori definiert. Sensitivitätsanalysen wurden bereits unter Punkt 12a beschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Subgruppenanalysen wurden unter Verwendung der Analysemethodik für das primäre Zielkriterium mit zwei zusätzlichen Effekten (Subgruppe und Interaktion Subgruppe × Behandlungsgruppe) ausgewertet. Demzufolge wurde für die Subgruppenanalyse nach Stratifizierungsfaktor das logistische Regressionsmodell wie folgt berechnet: $\text{logit (probability)} = \text{treatment group} + \text{stratification factor} + \text{treatment group} \times \text{stratification factor}$ Für die beiden anderen Subgruppen entsprechend: $\text{logit (probability)} = \text{treatment group} + \text{stratification factor} + \text{subgroup} + \text{treatment group} \times \text{subgroup}$ Basierend auf den Ergebnissen der logistischen Regression werden die Odds Ratios pro Subgruppe und der p-Wert des Interaktionstests berichtet. Falls für einen Patienten der Wert der Subgruppenvariable nicht bestimmt werden kann, wird dieser Patient aus der entsprechenden Subgruppenanalyse ausgeschlossen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: n = 777 - Erenumab: n = 389 - Topiramat: n = 388 b) Gesamt: n=776 - Erenumab: n = 388 - Topiramat: n = 388 c) Gesamt: n=776 - Erenumab: n = 388 - Topiramat: n = 388
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Patient aus dem Erenumab-Arm erhielt nicht die geplante Behandlung und wurde deshalb in der Analyse nicht berücksichtigt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening Phase: 0-2 Wochen Baseline-Phase: 4 Wochen Doppelblinde Behandlungsphase mit double-dummy Design: 24 Wochen Follow-Up: 4 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Protokoll nach der Durchführung der letzten Visite für den letzten randomisierten Patienten.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HER-MES

Studie: HER-MES

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie HER-MES handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert via Interactive Response Technology (IRT).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert via Interactive Response Technology (IRT). Die Randomisierungsnummer wurde weder dem IRT-Anrufer noch sonstigem Personal des Studienzentrums mitgeteilt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde in der HER-MES-Studie als niedrig eingeschätzt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte und die Studienbehandlung wurde für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt. Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der HER-MES-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Migränetage/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Migränetage/Monat“ wird in der HER-MES-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: HIT-6**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfärzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HIT-6“ wird in der HER-MES-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SF-36“ wird in der HER-MES-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Behandlungsabbruch**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Behandlungsabbruch“ wird in der HER-MES-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der HER-MES-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
